

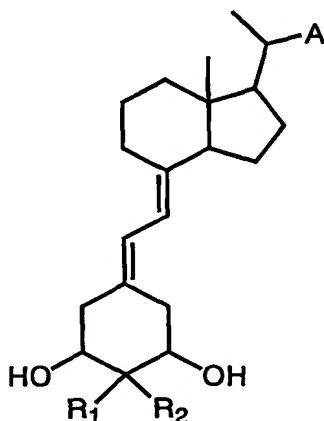
(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004年4月22日 (22.04.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/033420 A1

- (51) 国際特許分類: C07C 401/00, (74) 代理人: 社本 一夫, 外(SHAMOTO, Ichio et al.); 〒100-0004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/013053
- (22) 国際出願日: 2003年10月10日 (10.10.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2002-297366
2002年10月10日 (10.10.2002) JP
特願2003-024183 2003年1月31日 (31.01.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山田 幸子 (YAMADA, Sachiko) [JP/JP]; 〒193-0845 東京都八王子市初沢町1227-4 Tokyo (JP). 清水 正人 (SHIMIZU, Masato) [JP/JP]; 〒140-0014 東京都品川区大井1-34-4 Tokyo (JP). 岩崎 由紀子 (IWASAKI, Yukiko) [JP/JP]; 〒271-0063 千葉県松戸市北松戸3-9-2 Chiba (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: 2,2-DI-SUBSTITUTED 1 α ,25-DIHYDROXY-19-NORVITAMIN D DERIVATIVE(54) 発明の名称: 2,2-ジ置換-1 α , 25-ジヒドロキシ-19-ノルビタミンD誘導体

(I)

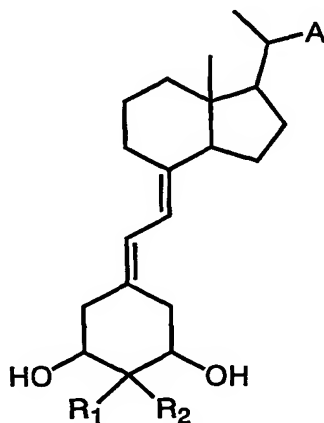
(57) Abstract: A novel 2,2-di-substituted 19-norvitamin D derivative. It is a compound represented by the general formula (I): (I) wherein R1 and R2 are the same or different and each represents hydroxy, etc. and A represents hydrogen, unsubstituted linear or branched alkyl, etc.



(57) 要約:

本発明の目的は、新規な 2, 2-ジ置換-19-ノルビタミン D 誘導体を提供することである。

本発明により、一般式 (I) :



式 (I)

(式中、

R₁ および R₂ は、同一または異なって、水酸基等を表し、A は水素、または無置換の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基等を表す) で表される化合物が提供される。

明細書

2, 2-ジ置換-1 α , 25-ジヒドロキシ-19-ノルビタミンD誘導体

5 技術分野

本発明は、新規なビタミンD誘導体に関するものであり、詳しくは、新規な2, 2-ジ置換-19-ノルビタミンD誘導体および新規な20-Epi-19-ノルビタミンD誘導体に関するものである。

10 背景技術

活性型ビタミンD₃ (1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃、1, 25-(OH)₂D₃) はカルシウムおよびリンの代謝調節ホルモンとして知られている他に、細胞の分化誘導や増殖抑制作用、免疫調節作用など多彩な生物作用を発揮する。これらの作用は、核内に存在するビタミンD受容体 (VDR) を介する標的遺伝子の転写制御により発現する。1, 25-(OH)₂D₃は、腎性骨異栄養症、D-抵抗性くる病、副甲状腺機能低下症、骨粗鬆症や乾癬症の治療薬に適用されている。癌や免疫治療薬としても期待されているが、癌や免疫治療薬としての有効量で高カルシウム血症を併発することから、血清カルシウム上昇作用と細胞の分化誘導作用を分離したビタミンD誘導体の開発が望まれた。選択的に細胞の分化誘導作用を持つ誘導体の合成研究の多くは側鎖の修飾に向けられてきたが、デルーカ等により1, 25-(OH)₂D₃から19-エキソメチレン基を除去したA環修飾体、19-ノル-1, 25-ジヒドロキシビタミンD₃ (以下19-nor-1, 25-(OH)₂D₃とも記載する) が合成された (Perlman K. L., Swenson R. E., Paaren H. E., Schnoes H. K., DeLuca H. F., Tetrahedron Lett., 1991, 32, 7663-7666.)。19-Nor-1, 25-(OH)₂D₃の生物作用を活性型1, 25-(OH)₂D₃と比較すると、VDR結合活性は約3分の1、そして骨吸収作用は10分の1以下と弱くなったが、腫瘍細胞に対する分化誘導作用は同等の活性を保持していることが示され、19-nor-1, 25-(OH)₂D₃は血清カルシウム上昇作用が弱いビタミンD誘導体の骨格として有用であることが示唆された。さらに、2位に種々の置換基を含む19-ノルビタミンD誘導体が合成され、い

くつかの興味深い活性プロフィールが報告されている (Sicinski R. R., Perlman K. L., DeLuca H. F., J. Med. Chem., 1994, 37, 3730-3738 ; Sicinski R. R., Prahl J. M., Smith C. M., DeLuca H. F., J. Med. Chem., 1998, 41, 4662-4674 ; Sicinski R. R., Rotkiewicz P., Kolinski A., Sicinska W., Prahl J. M., Smith C. M., DeLuca H. F., J. Med. Chem., 2002, 45, 3366-3380 ; 岩崎由紀子ら、日本薬学会第121年会要旨集 3、p.17、29[PB]II-011、2001年(札幌) ; 吉田彰宏ら、日本薬学会第121年会要旨集 3、p.17、29[PB]II-014、2001年(札幌) ; 岩崎由紀子ら、日本薬学会第122年会要旨集 2、p.180、28[P]I-183、2002年(千葉) ; 吉田彰宏ら、日本薬学会第122年会要旨集 2、p.180、28[P]I-184、2002年(千葉) ; 清水正人ら、日本ビタミン学会第54回大会、要旨、ビタミン、76,155-156、025、2002年(東京) ; 清水正人ら、第28回反応と合成の進歩シンポジウム講演要旨集、pp 234-235、2002年(東京))。例えば、19-nor-1,25-(OH)₂D₃の2位に1つのアルキル基またはアルキリデン基を導入すると (Sicinski R. R., Prahl J. M., Smith C. M., DeLuca H. F., J. Med. Chem., 1998, 41, 4662-4674 ; Sicinski R. R., Rotkiewicz P., Kolinski A., Sicinska W., Prahl J. M., Smith C. M., DeLuca H. F., J. Med. Chem., 2002, 45, 3366-3380)、細胞の分化誘導作用および血清カルシウム上昇作用の上昇が認められた。

しかしながら、従来の2位置換-19-ノルビタミンD誘導体の研究は、2位に1つの置換基を持つものに限定されていた。また、20-Epi-19-ノルビタミンD誘導体については、現在までに、2位にメチル、エチル、ヒドロキシメチルなどを持つ誘導体が報告されているが (Sicinski R. R., Prahl J. M., Smith C. M., DeLuca H. F., J. Med. Chem., 1998, 41, 4662-4674 ; Sicinski R. R., Rotkiewicz P., Kolinski A., Sicinska W., Prahl J. M., Smith C. M., DeLuca H. F., J. Med. Chem., 2002, 45, 3366-3380)、さらに優れた生物学的活性を有する誘導体の開発が望まれていた。

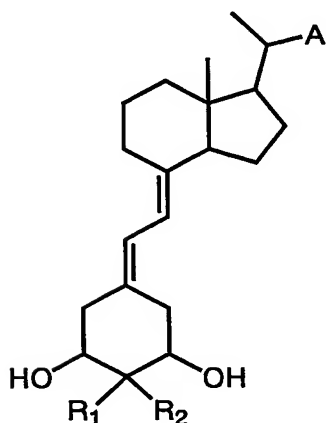
発明の開示

本発明は、新規な2,2-ジ置換-19-ノルビタミンD誘導体と新規な20-Epi-19-

ノルビタミンD誘導体を合成し、提供することを目的とするものである。本発明はまた、合成した2,2-ジ置換-19-ノルビタミンD誘導体と新規な20-Epi-19-ノルビタミンD誘導体の生物活性を評価することを目的とするものである。

本発明者等は、上記課題を解決するために鋭意研究した結果、新規な2,2-ジ置換-19-ノルビタミンD誘導体と新規な20-Epi-19-ノルビタミンD誘導体を合成することに成功し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は一般式（I）：



式（I）

（式中、

R₁ および R₂ は、同一または異なって、ハロゲン原子、または水酸基、または無置換の炭素数 1 - 10 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、または置換された炭素数 1 - 10 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、または無置換の炭素数 2 - 15 の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基、または置換された炭素数 2 - 15 の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基を表すか、あるいは、R₁ および R₂ が一緒になって、無置換の炭素数 3 - 6 のスピロ環状アルキル基、または置換された炭素数 3 - 6 のスピロ環状アルキル基、またはヘテロ原子として酸素原子を含む無置換の炭素数 3 - 6 のスピロヘテロ環、またはヘテロ原子として酸素原子を含む置換された炭素数 3 - 6 のスピロヘテロ環を形成し；

A は、水素、または無置換の炭素数 1 - 12 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキ

- ル基、または置換された炭素数 1 - 12 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、または無置換の炭素数 1 - 12 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキルオキシ基、または置換された炭素数 1 - 12 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキルオキシ基、または無置換の炭素数 2 - 14 の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基、または置換された炭素数 2 - 14 の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基を表す)
- 5 5 で表される化合物を提供するものである。

- 一般式 (I) において、R₁ および R₂ は、同一または異なって、ハロゲン原子、または水酸基、または無置換の炭素数 1 - 8 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、またはハロゲン原子および無置換の炭素数 1 - 4 の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキルオキシ基およびアリール基およびアミノ基およびアジド基からなる群から選択される少なくとも 1 個の置換基を有する炭素数 1 - 8 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、または無置換の炭素数 2 - 8 の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基、またはハロゲン原子および無置換の炭素数 1 - 4 の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキルオキシ基およびアリール基およびアミノ基およびアジド基からなる群から選択される少なくとも 1 個の置換基を有する炭素数 2 - 8 の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基を表すか、あるいは、R₁ および R₂ が一緒になって、無置換のスピロシクロプロピル基、または少なくとも 1 個の炭素数 1 - 4 の直鎖もしくは分岐鎖状の無置換のヒドロキシアルキル基で置換されたスピロシクロプロピル基、または無置換のスピロオキシラン、または炭素数 1 - 4 の直鎖もしくは分岐鎖状の無置換のヒドロキシアルキル基で置換されたスピロオキシランを形成し；A は、少なくとも 1 個のヒドロキシ基で置換された炭素数 1 - 12 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、または少なくとも 1 個のヒドロキシ基で置換された炭素数 1 - 12 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキルオキシ基、または少なくとも 1 個のヒドロキシ基で置換された炭素数 2 - 14 の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基を表すことが好ましい。
- 10 15 20 25

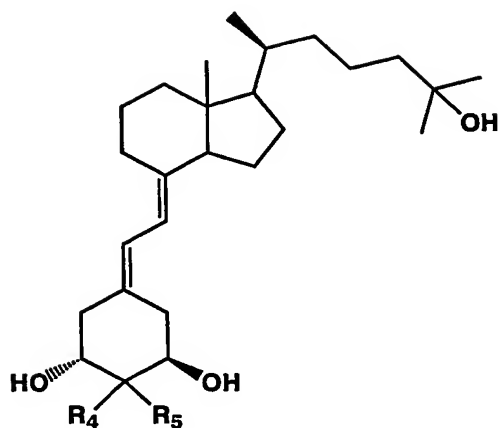
さらに、一般式 (I) において、R₁ および R₂ は、同一または異なって、ハロゲン原子、または水酸基、または無置換の炭素数 1 - 6 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、またはハロゲン原子および炭素数 1 - 3 の直鎖もしくは分岐鎖状の無置換のアルキルオキシ基およびフェニル基およびアミノ基およびア

- ジド基からなる群から選択される少なくとも 1 個の置換基を有する炭素数 1 – 6 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、または無置換の炭素数 2 – 4 の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基を表すか、あるいは、R 1 および R 2 が一緒になって、無置換のスピロシクロプロピル基、または少なくとも 1 個の炭素数 1 – 3 の直鎖もしくは分岐鎖状の無置換のヒドロキシアルキル基で置換されたスピロシクロプロピル基、または無置換のスピロオキシランを形成し； A は、水素、または少なくとも 1 個のヒドロキシ基で置換された炭素数 3 – 10 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、または少なくとも 1 個のヒドロキシ基で置換された炭素数 3 – 8 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキルオキシ基、または少なくとも 1 個のヒドロキシ基で置換された炭素数 4 – 12 の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基を表すことが好ましい。

- 一般式 (I) において、R 1 および R 2 は、同一または異なって、水酸基、または無置換の炭素数 1 – 6 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、またはフッ素原子および無置換の炭素数 1 – 3 の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキルオキシ基からなる群から選択される少なくとも 1 個の置換基を有する炭素数 1 – 6 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基を表すか、あるいは、R 1 および R 2 が一緒になって無置換のスピロオキシランを形成し； A は、水素、または少なくとも 1 個のヒドロキシ基で置換された炭素数 5 – 7 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基を表すことが好ましい。

- 一般式 (1) において、20 位の立体配置は S 配置であってもよく、R 配置であってもよい。

本発明のさらに別の側面によれば、一般式 (IV) :



式 (I V)

(式中、

- 5 R₄ および R₅ は、一方が水素原子を表し、かつ他方が水酸基で置換された炭素数 1 - 4 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基または -OR₆ (ここで、R₆ は水酸基で置換された炭素数 1 - 4 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基を表す) を表す、あるいは R₄ および R₅ が一緒になって =CR₇ (ここで、R₇ は水酸基で置換された炭素数 1 - 4 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基を表す)

10)

である化合物が提供される。

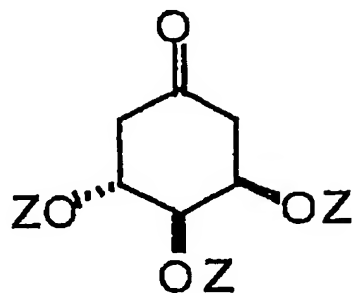
本発明のさらに別の側面によれば、上記一般式 (I) または一般式 (I V) で表される化合物と、薬学的に許容可能な担体または希釈剤を含む医薬組成物が提供される。

- 15 本発明のさらに別の側面によれば、細胞の分化に異常を伴う疾患を治療または予防する方法であって、そのような治療または予防を必要とする対象に、上記一般式 (I) または一般式 (I V) で表される化合物の治療的有効量を投与することを含む方法が提供される。

- 20 本発明のさらに別の側面によれば、上記一般式 (I) または一般式 (I V) で表される化合物の細胞の分化に異常を伴う疾患治療用の医薬組成物製造への使用が提供される。

本発明のさらに別の側面によれば、上記一般式 (I) で表される化合物を製

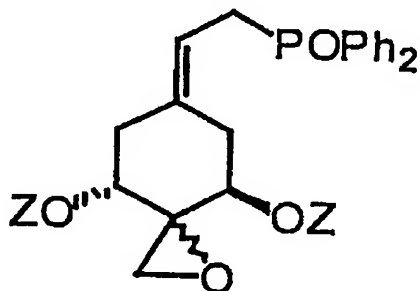
造する方法であって、一般式 (I I) :



式 (I I)

(式中、Zは、同一または異なって、水素または保護基を表す)

5 で表される化合物から一般式 (I I I) :



式 (I I I)

(式中、Zは、同一または異なって、水素または保護基を表し、Phはフェニル基を表す)

10 の化合物を得る工程を含む方法が提供される。

発明を実施するための好適な形態

なお、本出願が主張する優先権の基礎となる出願である特願 2002-297366 号および特願 2003-024183 号の開示は、全て引用により本明細書の中に取り込まれる。

15 以下に、本発明の一般式 (I) および (I V) で表されるビタミンD誘導体の実施態様および実施方法についてより詳細に説明する。

本発明において、「ビタミンD誘導体」とは、9,10-セコ-5,7,10(19)-コレ

スタトリエン構造を有する化合物を指す。本発明において、「19-ノル-1, 25-ジヒドロキシビタミンD誘導体」とは、9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン構造を有する化合物から10(19)-エキソメチレン基が除去された化合物を意味する。

- 5 一般式 (I) の R 1 および R 2 における、「ハロゲン原子」としては、フッ素、塩素、シュウ素、ヨウ素原子などが挙げられるが、フッ素原子が特に好ましい。

- R 1 および R 2 における、「無置換の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基」としては、炭素数 1 - 10 の無置換の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基が好ましい。炭素数は好ましくは 1 - 8、いっそう好ましくは 1 - 6、さらにいっそう好ましくは 1 - 4 である。例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、s-ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、並びに直鎖及び分岐鎖状のペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デカニル基等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。
- 10
- 15

- R 1 および R 2 における、「置換された直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基」としては、上記の「無置換の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基」の 1 以上の水素原子が置換されている基を意味する。置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子）、置換された直鎖もしくは分岐鎖状のアルキルオキシ基（炭素数 1 - 4、特に 1 - 3 であることが好ましい）、無置換の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキルオキシ基（炭素数 1 - 4、特に 1 - 3 であることが好ましい）、無置換のアリール基（たとえば、フェニル基）、ハロゲン原子もしくは無置換の炭素数 1 - 4 の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基で置換されたアリール基（たとえば、トリル基）、アミノ基、アジド基等が挙げられ、特に、フッ素原子、メトキシ基、エトキシ基、フェニル基、アミノ基、アジド基等が好ましい。
- 20
- 25

R 1 および R 2 における、「無置換の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基」としては、少なくとも 1 つの二重結合を有する炭素数 2 - 15 の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基が好ましい。炭素数は好ましくは 2 - 8、いっそう好ま

しくは2-6、さらにいっそう好ましくは2-4である。二重結合の数は1-3であることが好ましく、1または2であることがさらに好ましく、1であることがいっそう好ましい。「置換された直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基」としては、上記の「無置換の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基」の1以上の水素原子が置換されている基を意味する。置換基としては、例えばハロゲン原子および無置換の炭素数1-4の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基などが挙げられる。

2位の立体配置は、R配置であってもS配置であってもよい。

R1およびR2が一緒になって形成する「無置換のスピロ環状アルキル基」は、炭素数3-6、さらに3-4であることが好ましく、特に、スピロシクロプロピル基等が好ましい。

置換されたスピロ環状アルキル基とは、上記の「無置換のスピロ環状アルキル基」の1以上の水素原子が置換されている基を意味する。置換基としては、無置換の直鎖もしくは分岐鎖状のヒドロキシアルキル基が好ましく、炭素数1-4であることがさらに好ましく、炭素数1-3であることがいっそう好ましい。例えばヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基等が挙げられる。

R1およびR2が一緒になって形成する「ヘテロ原子として酸素原子を含む無置換のスピロヘテロ環」としては、炭素数3-6、さらに3-4であることが好ましい。ヘテロ原子として1個の酸素原子を含むことが好ましい。特にスピロオキシラン等が好ましい。

「ヘテロ原子として酸素原子を含む置換されたスピロヘテロ環」とは、上記の「ヘテロ原子として酸素原子を含む無置換のスピロヘテロ環」の1以上の水素原子が置換されている基を意味する。

一般式(I)のAにおける、「無置換の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基」としては、炭素数1-12の無置換の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基が好ましい。炭素数は好ましくは3-10、いっそう好ましくは5-7、もっとも好ましくは6である。例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、s-ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、並び

に直鎖及び分岐鎖状のペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デカニル基等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

Aにおける「置換された直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基」とは、上記の「無置換の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基」の1以上の水素原子が置換されている基を意味する。置換基としては、ヒドロキシ基が好ましい。置換基の数は特に制限はないが、1-3であることが好ましく、1または2であることがさらに好ましい。例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基、ヒドロキシペンチル基、ヒドロキシヘキシル基、ヒドロキシヘプチル基、ヒドロキシオクチル基、ヒドロキシノニル基、ヒドロキシデカニル基、4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基、1, 4-ジヒドロキシ-4-メチルペンチル基、4-エチル-4-ヒドロキシヘキシル基、6-ヒドロキシ-6-メチル-2-ヘプチル基、7-ヒドロキシ-7-メチル-2-オクチル基、5, 6-ジヒドロキシ-6-メチル-2-ヘプチル基等が挙げられる。

一般式(I)のAにおける、「無置換の直鎖もしくは分岐鎖状アルキルオキシ基」としては、炭素数1-12の無置換の直鎖もしくは分岐鎖状アルキルオキシ基が好ましい。炭素数は好ましくは3-8、さらに好ましくは4-6、もっとも好ましくは5である。例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

Aにおける「置換された直鎖もしくは分岐鎖状のアルキルオキシ基」とは、上記の「無置換の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキルオキシ基」の1以上の水素原子が置換されている基を意味する。置換基としては、ヒドロキシ基が好ましい。置換基の数は特に制限はないが、1-3であることが好ましく、1または2であることがさらに好ましい。例えば、 $-OC_2H_4C(CH_3)_2OH$ 、 $-OCH_2CHOHC(CH_3)_2OH$ などが挙げられる。

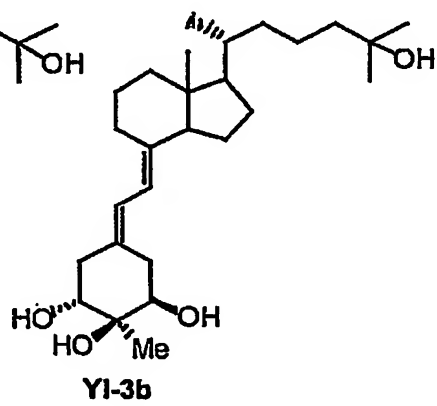
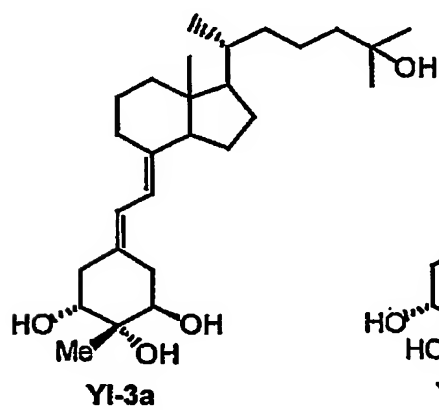
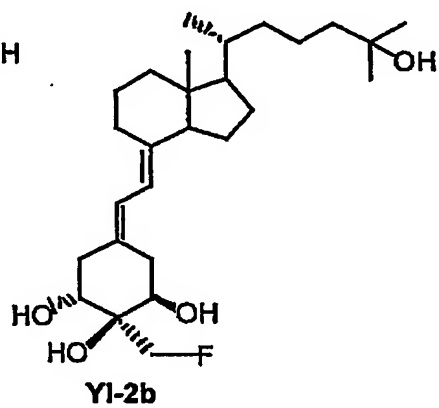
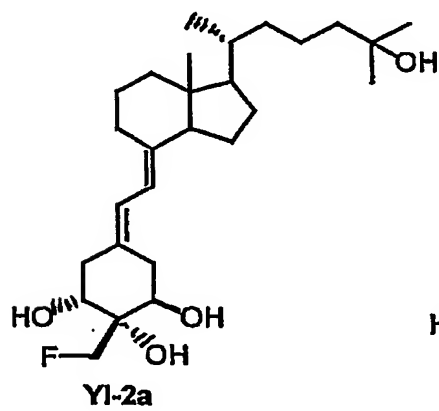
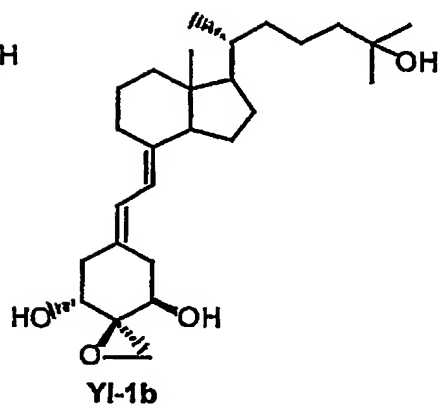
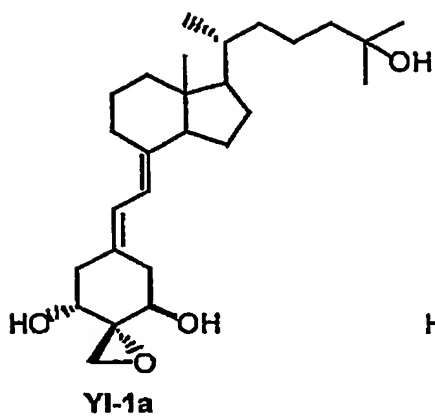
一般式(I)のAにおける、「無置換の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基」としては、炭素数2-14の無置換の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基が好ましい。炭素数は好ましくは4-12、さらに好ましくは5-10、もっと

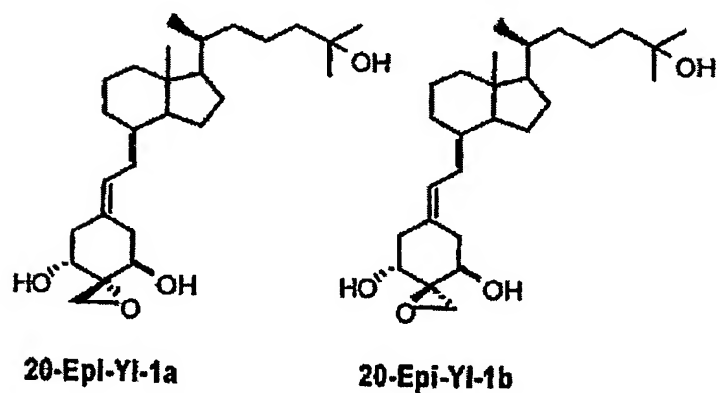
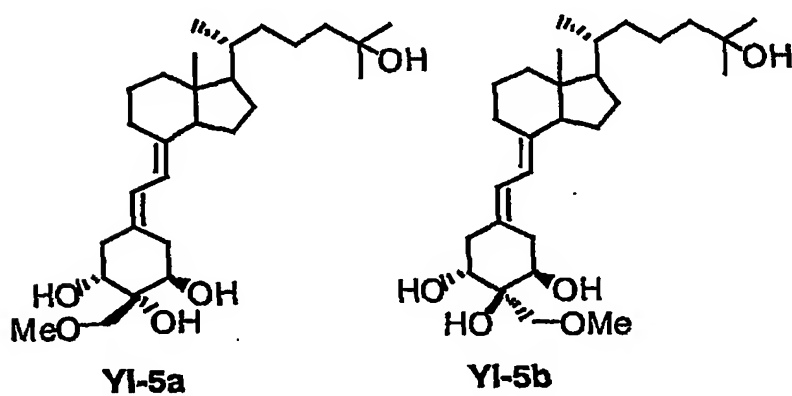
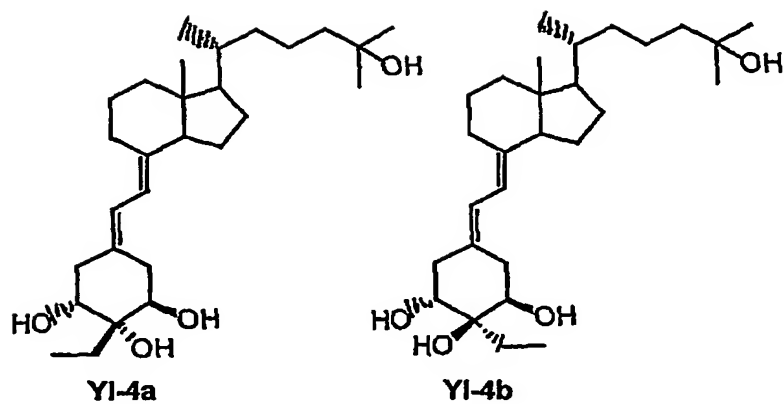
も好ましくは6-9である。二重結合に関してはシスまたはトランス何れでもよい。二重結合の数は1-3であることが好ましく、1または2であることがさらに好ましい。例えば、ビニル基、プロペニル基、ブテニル基、ヘキセニル基、ヘプテニル基、オクテニル基、ノネニル基、デカネニル基、4-メチルペンター-1-エン-1-イル基、5-エチル-1, 3-ヘプター-1, 3-ジエン-1-イル基等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

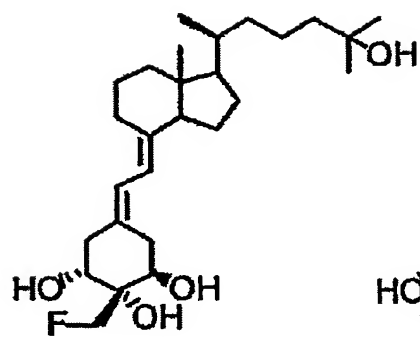
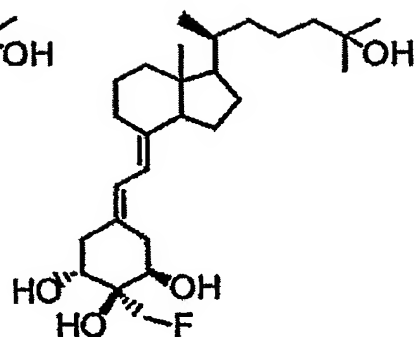
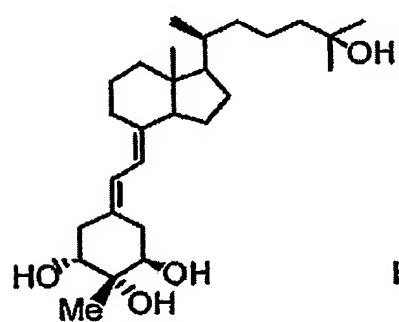
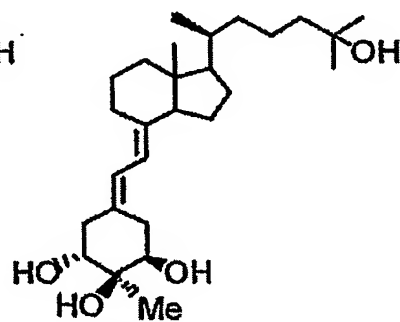
Aにおける「置換された直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基」とは、上記の「無置換の直鎖もしくは分岐鎖状のアルケニル基」の1以上の水素原子が置換されている基を意味する。置換基としては、ヒドロキシ基が好ましい。置換基の数は特に制限はないが、1-3であることが好ましく、1または2であることがさらに好ましい。例えば、4-ヒドロキシ-4-メチルペンター-1-エン-1-イル基 ($-C_2H_2CH_2C(CH_3)_2OH$)、5-ヒドロキシ-5-エチルヘプター-1, 3-ジエン-1-イル基 ($-C_4H_4C(C_2H_5)_2OH$) などが挙げられる。

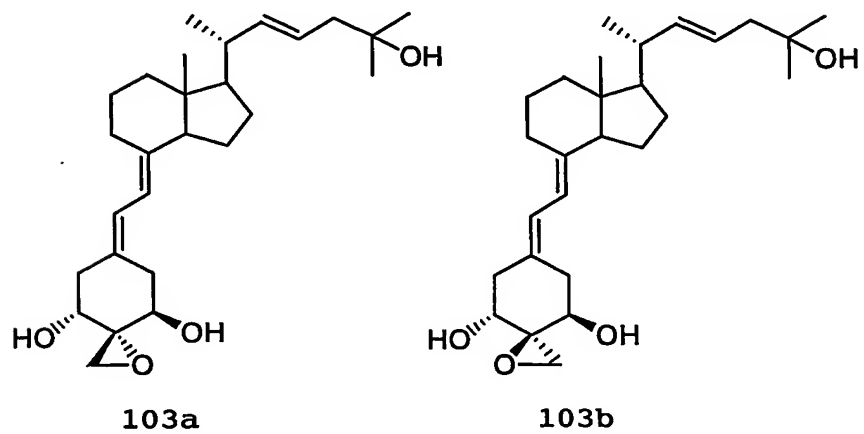
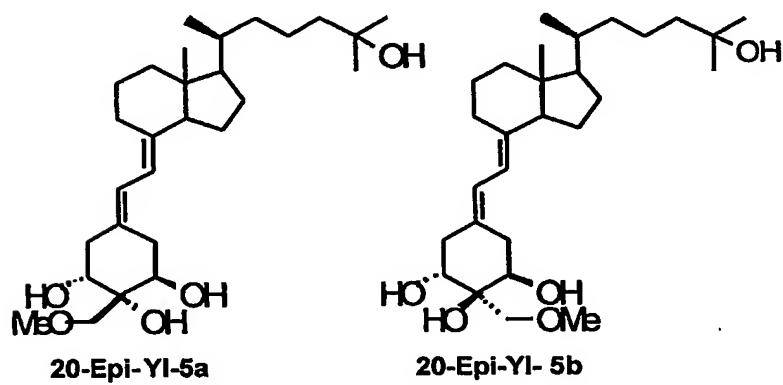
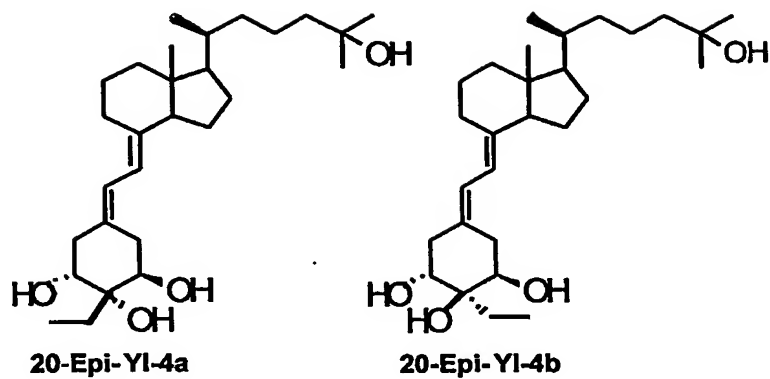
本発明の一般式(I)の化合物において、1位及び3位の水酸基の立体配置は α 、 β の何れの化合物も本発明に含まれる。さらに一般式(I)中のAがアルケニル基を示す場合、二重結合により生じるシス、トランスの幾何異性体もまた全て本発明の範囲内に含まれ、その他、考えられる光学異性体、幾何異性体も全て本発明の範囲に含まれる。

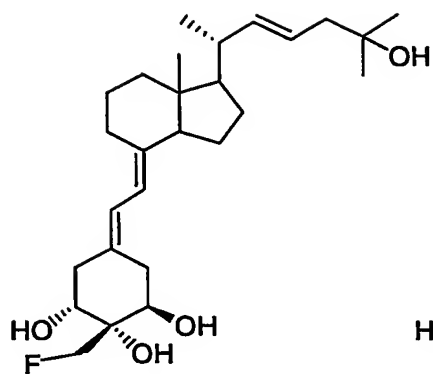
本発明の一般式(I)の化合物のうち具体的化合物としては、下記が挙げられる。



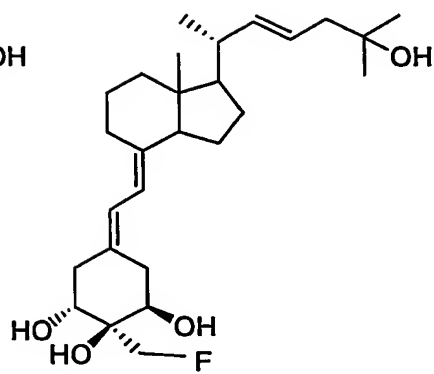


**20-Epi-YI-2a****20-Epi-YI-2b****20-Epi-YI-3a****20-Epi-YI-3b**

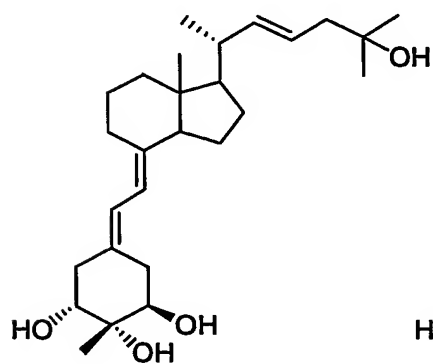




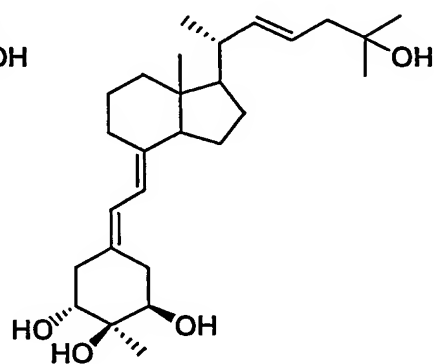
104a



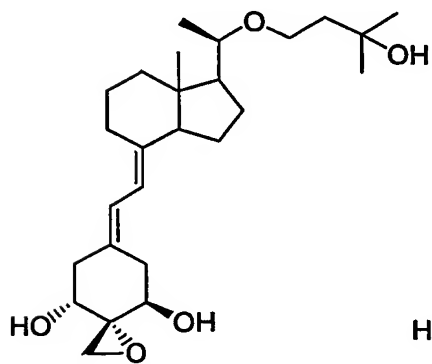
104b



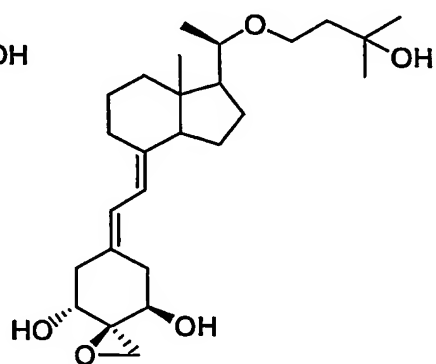
105a



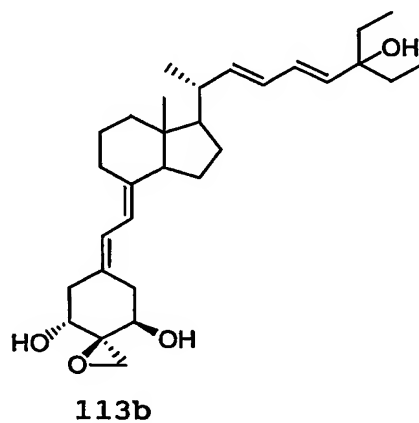
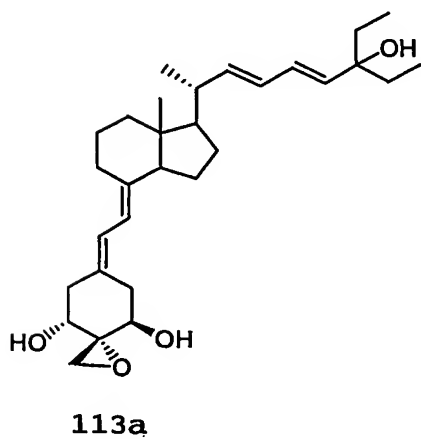
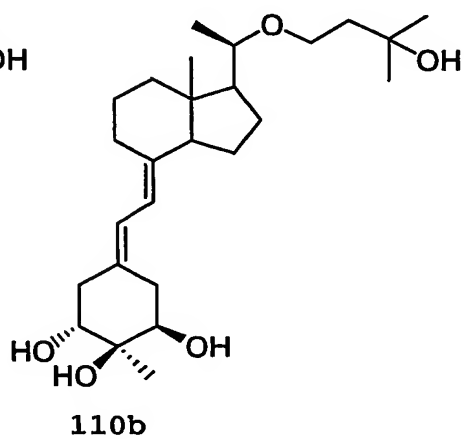
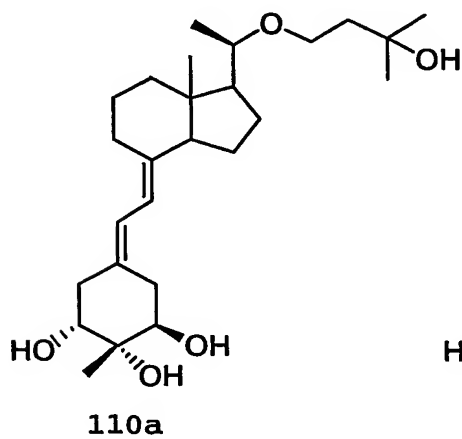
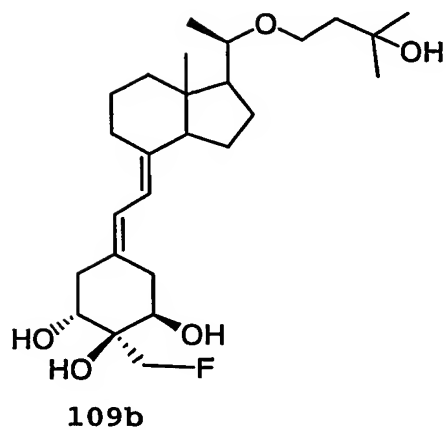
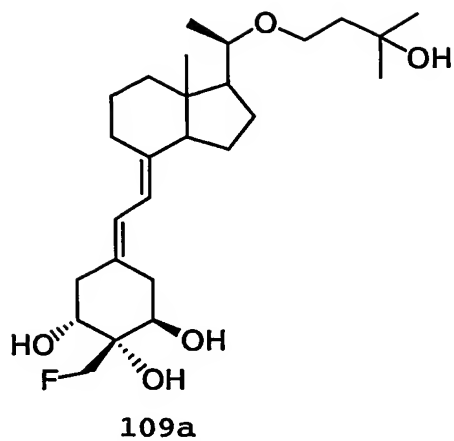
105b

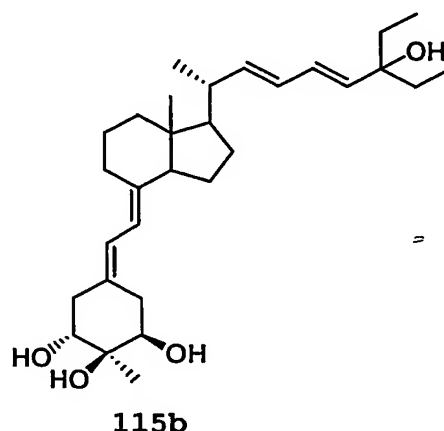
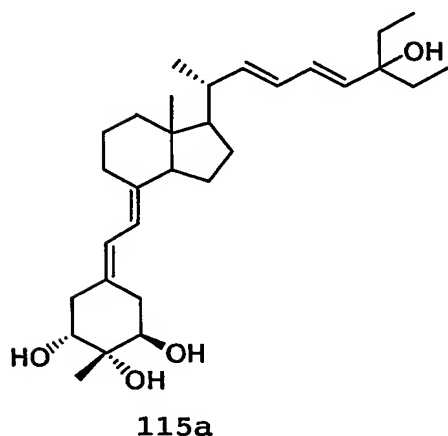
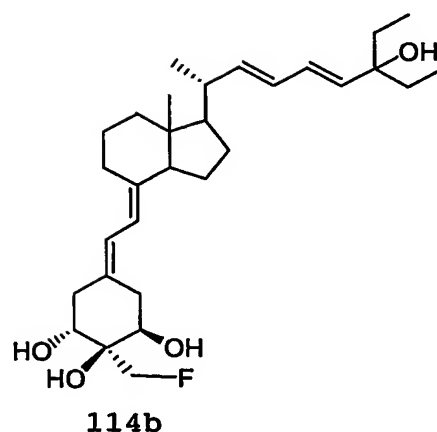
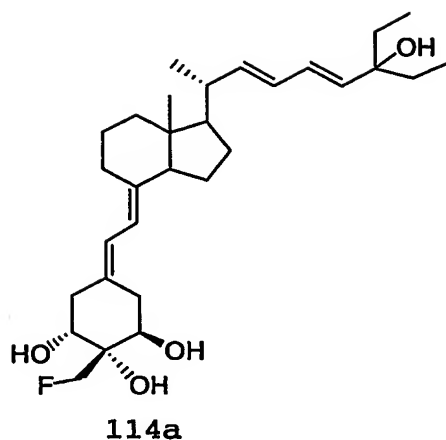


108a



108b





5

一般式 (I V) の R₄ または R₅ の定義における、「水酸基で置換された炭素数 1 - 4 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基」の「炭素数 1 - 4 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基」としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、s-ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基等が挙げられ、特に炭素数 2 - 3 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、さらに特にはエチル基、n-プロピル基が挙げられる。置換する水酸基の数は 1 または 2 であることが好ましく、1 であることが更に好ましい。

一般式 (I V) の R₆ の定義における、「水酸基で置換された炭素数 1 - 4 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基」の「炭素数 1 - 4 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基」としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、s-ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基等が挙げら

15

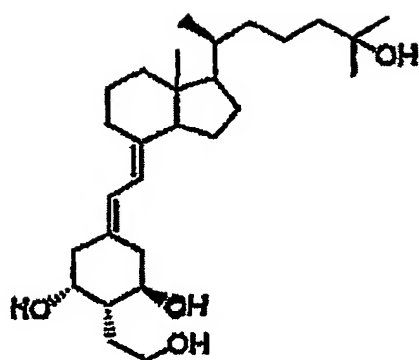
れ、特に炭素数 1 - 3 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、さらに特にはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基が挙げられ、いっそう特にはエチル基が挙げられる。置換する水酸基の数は 1 または 2 であることが好ましく、1 であることが更に好ましい。

- 5 一般式 (I V) の R 7 の定義における、「水酸基で置換された炭素数 1 - 4 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基」の「炭素数 1 - 4 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基」としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*s*-ブチル基、*i*-ブチル基、*t*-ブチル基等が挙げられ、特に炭素数 1 - 3 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、さらに特にはメチル基、エチル基、いっそう特にはメチル基が挙げられる。置換する水酸基の数は 1 または 2 であることが好ましく、1 であることが更に好ましい。

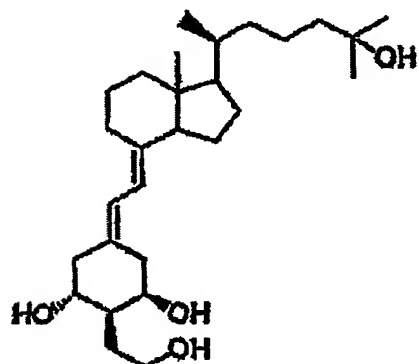
- 10 本発明の一般式 (I V) の化合物において、R 4 および R 5 の一方が水素原子を表し、他方が水酸基で置換された炭素数 1 - 4 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基または -OR 6 を表す場合には、水酸基で置換された炭素数 1 - 4 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基や -OR 6 は、2 α 位にあっても 2 β 位にあってもよい。

本発明の一般式 (I V) の化合物において、R 4 および R 5 が一緒になって =CR 7 を表す場合には、この二重結合により生じる (Z) 体、(E) 体のいずれであってもよい。

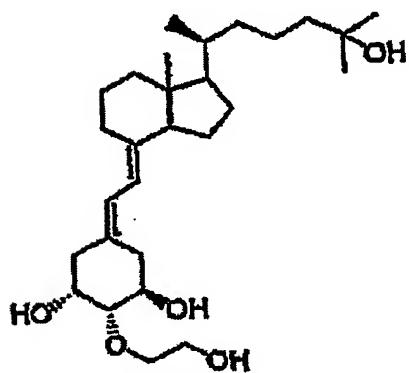
- 20 本発明の一般式 (I V) の化合物のうち具体的化合物としては、下記が挙げられる。



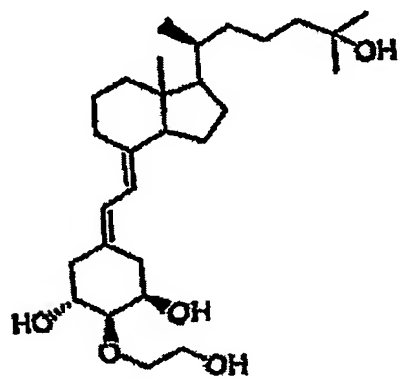
20-Epi-YI-7b



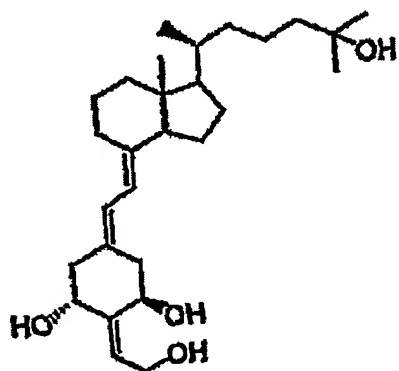
20-Epi-YI-7a



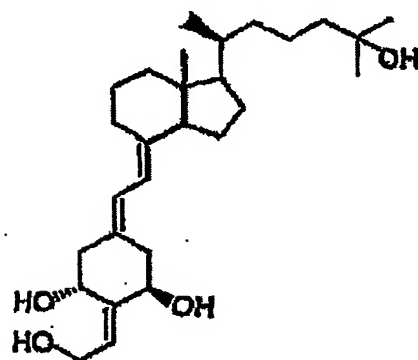
20-Epi-YI-6b



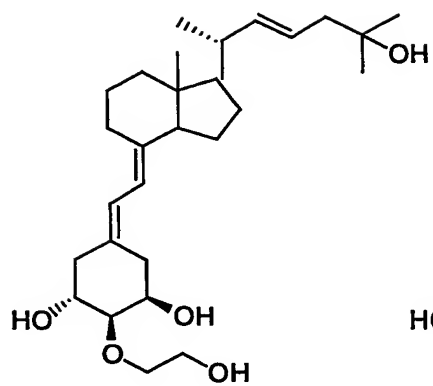
20-Epi-YI-6a



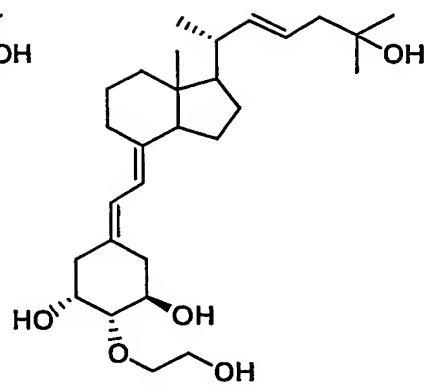
20-Epi-YI-8b



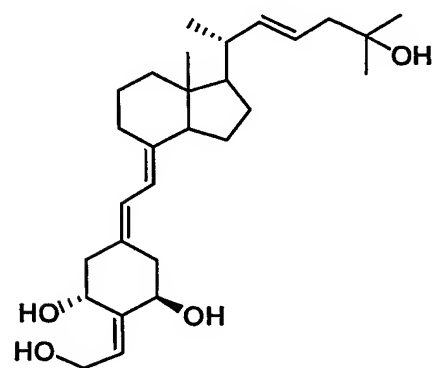
20-Epi-YI-8a



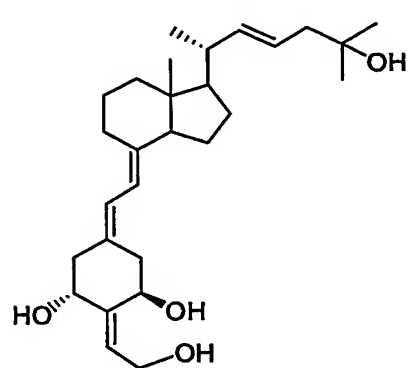
101a



101b

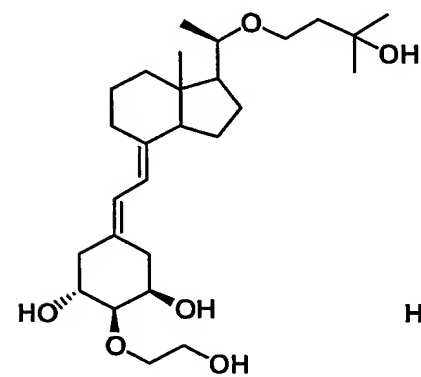


102a

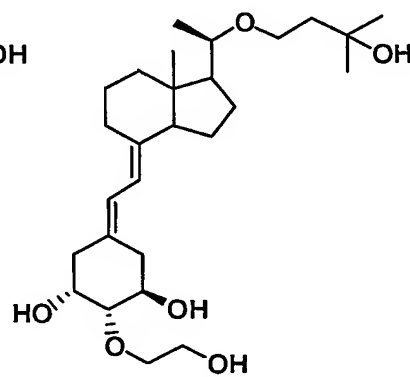


102b

5

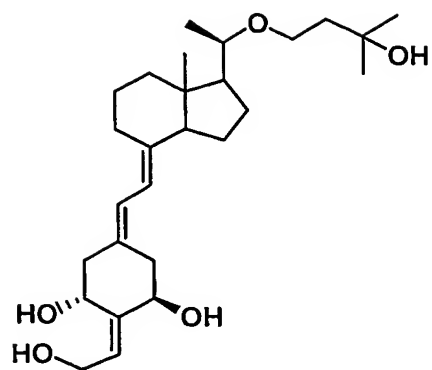


106a

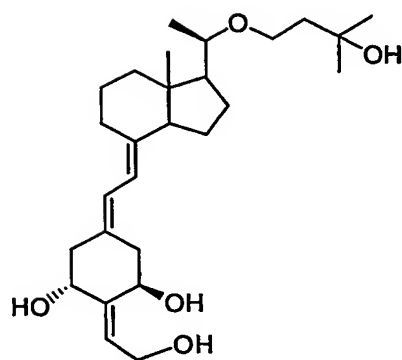


106b

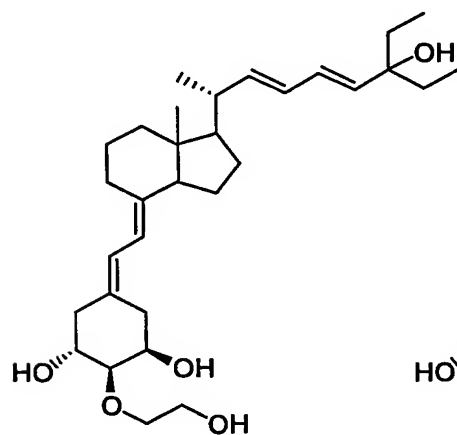
10



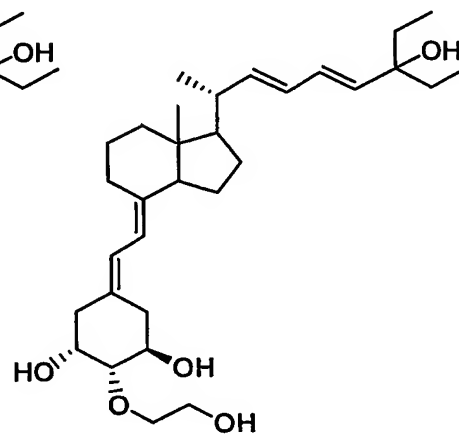
107a



107b

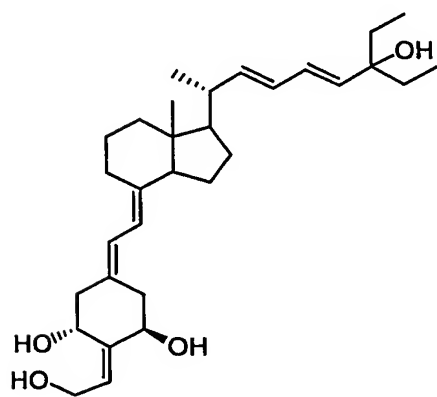


111a

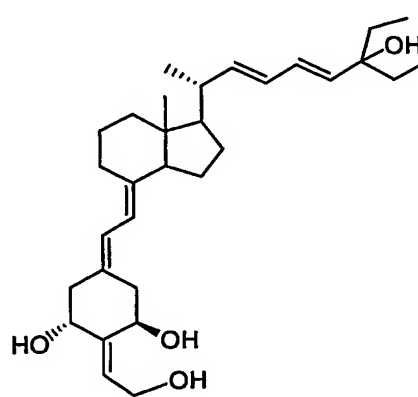


111b

5



112a



112b

本発明の一般式（I）または（IV）で表されるビタミンD誘導体は、医薬組成物（例えば細胞の分化調節剤等）の有効成分として使用することもできる。

本発明の化合物は、製薬上許容しうる担体、賦型剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、香料、着色剤等とともに、適当な剤型に製剤化して用いるのが好ましく、

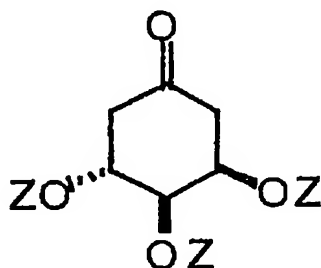
- 5 そのような剤型としては、錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤、散剤、注射剤、溶液剤、懸濁剤、乳剤、経皮吸収剤、坐剤等が挙げられる。

本発明の化合物の投与経路は特に限定されず、経口投与でも非経口投与（静脈内投与、筋肉内投与、腹腔内投与、経皮投与など）でもよい。

- 10 本発明の化合物の投与量は、対象疾患、患者の状態、体重、体質、年齢、性別、また投与経路、剤型等により適宜選択することができるが、一般に投与量の下限として、成人1日当たり $0.001\mu\text{g}$ — $0.1\mu\text{g}$ の範囲、好ましくは $0.01\mu\text{g}$ 前後で、投与量の上限としては成人1日当たり $100\mu\text{g}$ — $10000\mu\text{g}$ の範囲、好ましくは $200\mu\text{g}$ — $1000\mu\text{g}$ の範囲内で選択でき、1日1—3回に分けて投与することができる。

- 15 本発明の一般式（I）で表されるビタミンD誘導体は新規化合物であり、その合成法は何ら限定されないが、例えば、

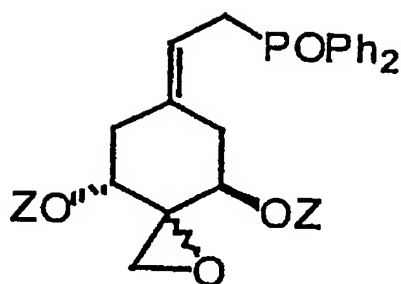
一般式（II）：



式（II）

（式中、Zは、同一または異なって、水素または保護基を表す）

- 20 で表される化合物から一般式（III）：



式 (III)

(式中、Zは、同一または異なって、水素または保護基を表し、Phはフェニル基を表す)

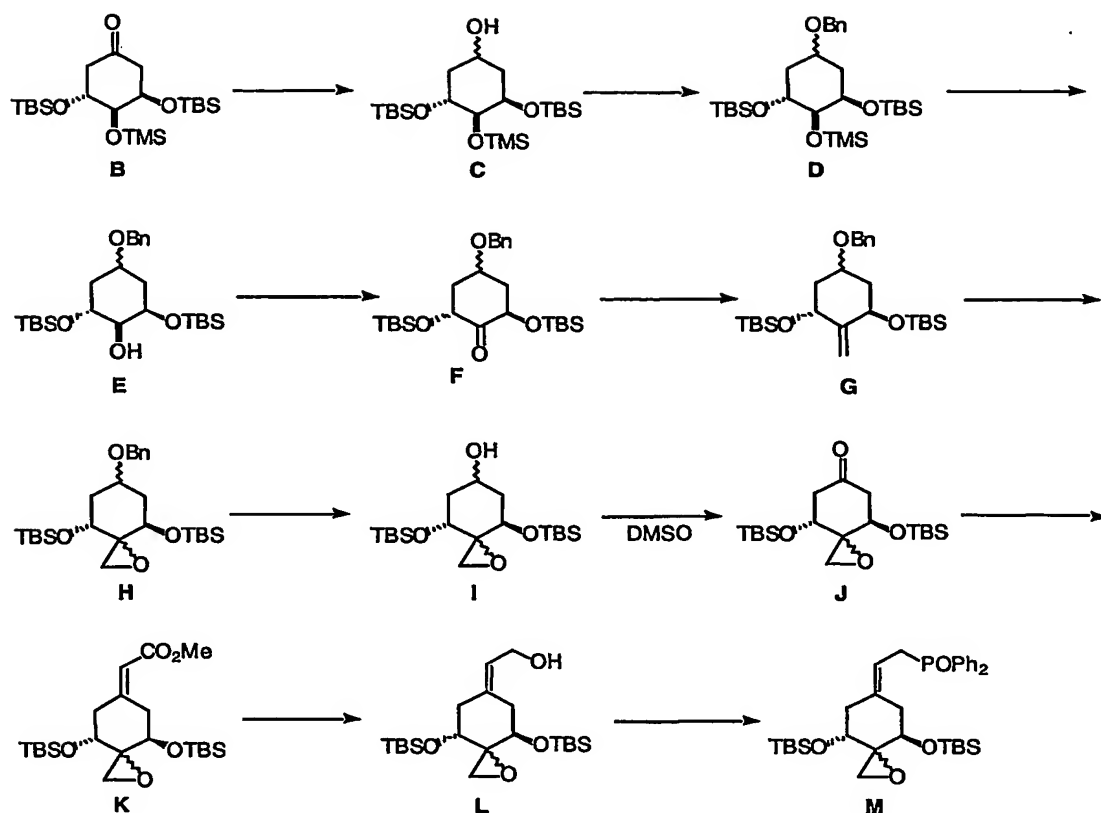
の化合物を得る工程を含む方法で合成することができる。

- 5 Zにおける保護基としては、それぞれ同一でも異なってもよく、置換されていてもよいアルキル基、置換シリル基、アシル基等があげられるが、中でも、ベンジル基、トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基等が好ましい。

- 10 保護基は、化学分野でよく知られている従来技術により、合成の適当な段階で除去され得る。

本発明の一般式 (I) で表されるビタミンD誘導体は、例えば、以下に記載の方法によっても合成することができる。

本発明のA環ホスフィンオキシドの一般的合成スキームを下記に示す。



- 出発化合物である、シリル基により保護された水酸基を有するシクロヘキサノン誘導体（化合物B）は既知の方法により、（一）ーキナ酸から合成することができ（Perlman, K. L., Sewnson, R. E., Paaren, H. E., Schnoes, H. K., DeLuca, H. F., Tetrahedron Lett., 1991, 32, 7663-7666）。シクロヘキサノン誘導体Bを水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤により一旦アルコール体Cに変換する。ついでアルコール体Cの水酸基を保護基で保護し化合物Dとする。保護基としてベンジル基等を使用してエーテル結合を形成することが好ましい。次いで、酢酸等の酸処理により化合物Dの4位のトリメチルシリル基のみを脱保護し、さらにジメチルスルホキシドおよび二塩化オキサリル等による酸化反応によりケトン基に変換し化合物Fを得る。化合物Fのケトン基をピッティヒ（Wittig）試薬によりメチレンとし、得られた化合物Gをm-クロロ過安息香酸等の過酸化剤によりスピロエポキシ化合物Hに変換する。パラジウム触媒による水素添加反応により6位のベンジル保護基を脱保護し化合物Iとし

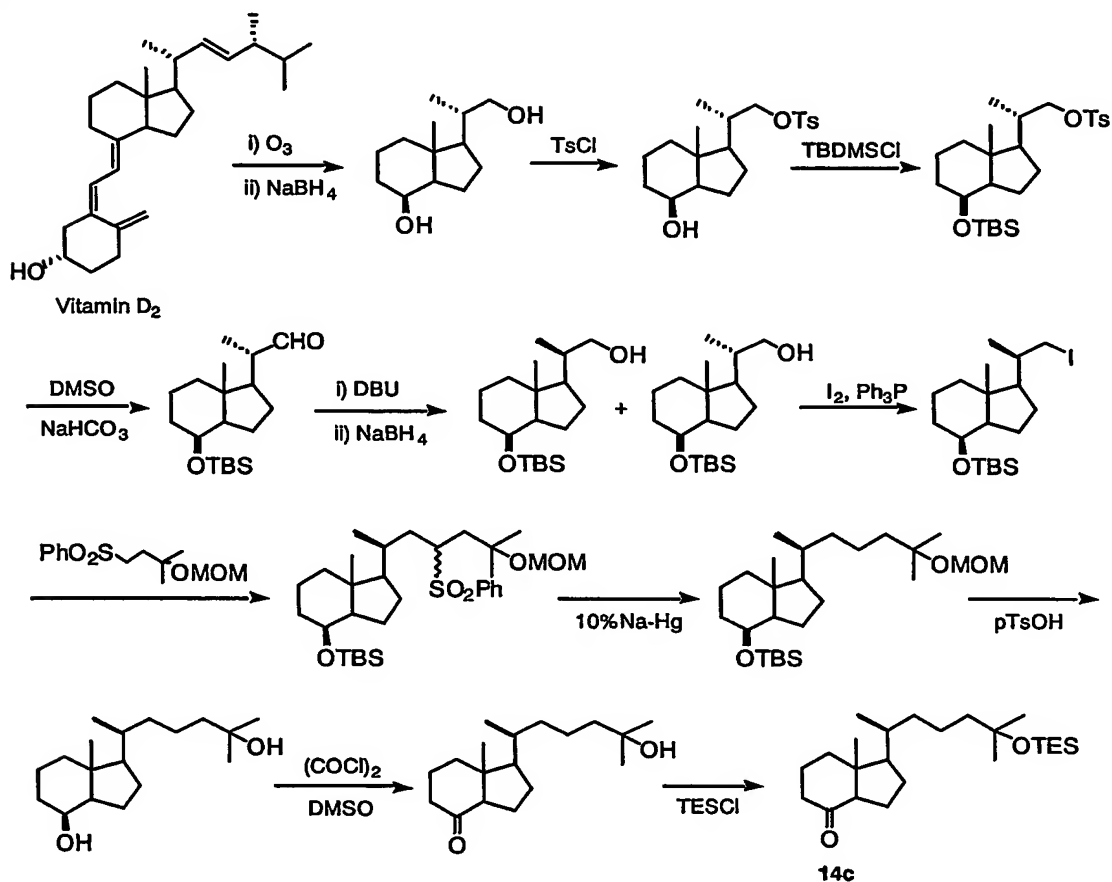
、生成した水酸基を酸化してケトン基とし化合物Jとした後、（トリメチルシリル）酢酸エステルによる炭素付加、還元反応によりアルコール体Lとする。アルコール体Lをジフェニルホスフィン化し、続いて過酸化水素により酸化を行うことで、目的とするA環ホスフィンオキシド化合物Mを取得することができる。

CD環25-ヒドロキシグランドマンケトン体は、所望のCD環を有する文献公知のビタミンD誘導体をオゾン分解することで合成することができる（Sandina, F. J., Mourino, S., Castedo, L., J. Org. Chem., 1986, 51, 1264-1269. : Kiegiel, J., Wovkulich, P. M., Uskokovic, M. R., Tetrahedron Lett., 1991, 32, 6057-6060. : Fernadez, B., Perez, J. A. Granja, J. R., Castefo, L., Mourino, A., J. Org. Chem., 1992, 57, 3173-3178. : Fujishima, T., Konno, K., Nakagawa, K., Kurobe, M., Okano, T., Takayama, H., Bioogr. Med. Chem., 2000, 8, 123-134.）

所望のビタミンD誘導体の合成は、上記方法にて合成したA環ホスフィンオキシド体とCD環25-ヒドロキシグランドマンケトン体を結合することで行える。一般に、25位のヒドロキシ基を保護することなくカップリング反応を行うと、収率が低下するため、25-ヒドロキシグランドマンケトン体の25位のヒドロキシ基を、アシル基、置換シリル基、置換アルキル基などの適当な保護基（例えば、トリエチルシリル基、メトキシメチル基等）で保護しておくことが好ましい。A環ホスフィンオキシド体をブチルリチウム等の強塩基で処理し、ホスフィノキシカルバニオンを生成させ、CD環グランドマンケトン体のケトン基と反応させる。

2位のスピロオキシランは所望により開環し、2, 2-ジ置換体とすることができる。例えば、テトラブチルアンモニウムフロリド等のフッ素化剤を用いれば、2位にフルオロメチル基と水酸基を有する誘導体を合成することができる。また、リチウムアルミニウムヒドリド等の金属水素化剤を用いれば2位にメチル基と水酸基を有する誘導体を合成することができる。メチル化剤やメトキシ化剤を用いれば、それぞれエチル基と水酸基、メトキシメチル基と水酸基を有する誘導体を取得することができる。

本発明の一般式（I V）で表されるビタミンD誘導体は、新規化合物でありその合成方法は何ら限定されないが、例えば、以下の一般的合成スキームに記載の方法によっても合成することができる。



5

上記スキームに示すように、CD環20-エピ-25-ヒドロキシグランドマンケトン体は、例えば、所望のCD環を有する公知のビタミンD誘導体をオゾン分解後、DBUにより20-アルデヒド体の20位をエピメリ化し、直ちにNaBH₄により還元することで、主生成物（非天然型22-アルコール体として）として得ることができる（Sandina, F. J., Mourino, S., Castedo, L., J. Org. Chem., 1986, 51, 1264-1269. : Kiegiel, J., Wovkulich, P. M., Uskokovic, M. R., Tetrahedron Lett., 1991, 32, 6057-6060. : Fernandez, B., Perez, J. A. Granja, J. R., Castedo, L., Mourino, A., J. Org. Chem., 1992, 57, 3173-3178. : Fujishima, T., Konno, K., Nakagawa, K.,

10

Kurobe, M., Okano, T., Takayama, H., Bioogr. Med. Chem., 2000, 8, 123-134.)。

実施例

- 5 以下の実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は実施例によって限定されることはない。

(機器分析条件)

- 10 ^1H NMRおよび ^{19}F NMRはブルカー製ARX-400型により測定し、テトラメチルシラン (tetramethylsilane, TMS) を内部標準として、また、 ^{19}F NMRの場合にはトリフルオロトルエン (trifluorotoluene) を外部標準 ($\delta = -63\text{ppm}$) として化学シフトを δ 値で示した。NMRの記載は次の略号によった。s=singlet; d=doublet; t=triplet; m=multiplet; arom=aromatic; br=broad signal。

- 15 MSスペクトルは日本電子製JMS-AX505HA型にて電子衝撃法(EI)により測定した。本明細書中、「no M^+ 」は M^+ が観測されないことを意味する。「HR-MS」は高分解能MSスペクトルを意味する。

UVスペクトルはベックマン製DU-7500型により測定した。

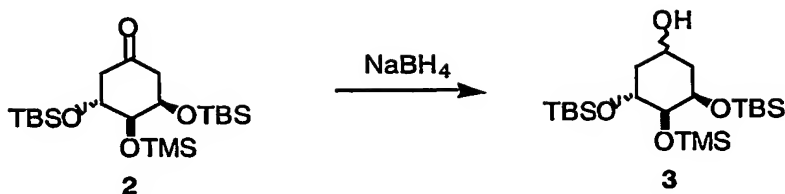
一部の異性体の混合物は、日本分光製MD-910型マルチ検出器を装備したHPLCシステムを用いて分離、精製した。

特別に記載しない限り、反応はアルゴン気流下で行った。

- 20 シリカゲルはワコーゲルC-200 (和光純薬工業) を用いた。

- 以下の実施例において、19-ノルビタミンドのA環部に相当する化合物2~13、30~38、118、119、125~135の位置番号は、IUPAC命名法に基づいて表記する。CD環部グランドマンケトン体とカップリングした後の19-ノルビタミンド骨格を有する化合物についてはステロイドの位置
25 番号に基づいて表記する。

(実施例1) (1,4-cis)-および(1,4-trans)-3,5-ビス-[(t-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4-[(トリメチルシリル)オキシ]-シクロヘキサノール (化合物3)



0 °Cに冷却した(3R, 5R)-3, 5-ビス-[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4-[(トリメチルシリル)オキシ]-シクロヘキサノン (化合物2) (5.13 g, 11.5 mmol) のエタノール (50 mL) 溶液に、約10分をかけて水素化ホウ素ナトリウム (217.5 mg, 5.75 mmol) 加えた後、1.5時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (60 g、5% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物3を1, 4-*cis*体と1, 4-*trans*体の混合物として得た (5.15 g, 99%)。この混合物を構成する立体異性体の比率は約2:1であった。1, 4-*cis*体と1, 4-*trans*体のいずれが主生成物かは判断できなかった。尚、C-1位は擬似不斉であり、1, 4-*cis*体と1, 4-*trans*体は互いにachiral diastereoisomerになる。

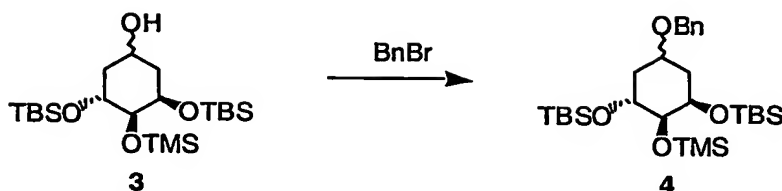
2: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.05 (6 H, Si-Me x 2), 0.06, 0.07 (each 3 H, s, Si-Me x 2), 0.16 (9 H, s, SiMe_3), 0.86, 0.89 (each 9 H, s, Si-*t*Bu x 2), 2.17 (1 H, m), 2.36 (1 H, dd, $J=13.7, 4.5$ Hz), 2.73 (2 H, m), 3.80 (1 H, m, H-4), 4.03 (1 H, dd, $J=8.3, 2.3$ Hz, H-5), 4.24 (1 H, ddd, $J=10.6, 4.5, 2.3$ Hz, H-3).

MS m/z (%): no M^+ , 431 (3), 389 (68), 299 (69), 257 (44), 73 (100).

3: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.06~0.11 (12 H, Si-Me x 4), 0.11, 0.12 (9 H, s, SiMe_3), 0.89~0.91 (18 H, s, Si-*t*Bu x 2), 1.52~1.92 (4 H, m), 3.43, 3.68 (ca. 2:1) (1 H, m), 3.94~4.22 (3 H, m).

MS m/z (%): no M^+ , 391 (3), 373 (15), 301 (19), 259 (23), 73 (100).

(実施例2) (1, 4-*cis*)-および(1, 4-*trans*)-3, 5-ビス-[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4-[(トリメチルシリル)オキシ]-シクロヘキサノール ベンジルエーテル (化合物4)



0℃に冷却した化合物3（主生成物とマイナー生成物の約2：1の混合物、4.57 g, 10.2 mmol）の無水ジメチルホルムアミド（30 mL）溶液に、水素化ナトリウム（1.22 g, 30.5 mmol, 60%パラフィンリキッド）および臭化ベンジル（3.483 g, 20.4 mmol）を加え、8時間撹拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチル／ヘキサン（1:1）にて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（150 g, 3% 酢酸エチル／ヘキサン）にて精製し、化合物4を1,4-cis体と1,4-trans体の混合物として得た（4.66 g, 85%）。この混合物を構成する立体異性体の比率は約2:1であった。1,4-cis体と1,4-trans体のいずれが主生成物かは判断できなかった。尚、C-1位は擬似不斉であり、1,4-cis体と1,4-trans体は互いにachiral diastereoisomerになる。

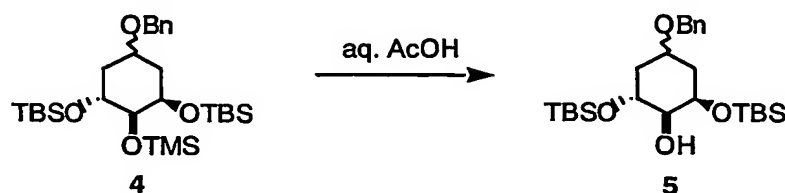
4a（主生成物）：¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.03, 0.06 (each 6 H, Si-Me x 4), 0.10 (9 H, s, SiMe₃), 0.85, 0.90 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.70~1.93 (4 H, m), 3.57 (1 H, m), 3.64 (1 H, tt, J=11.0, 5.0 Hz), 3.80 (1 H, m), 3.91 (1 H, ddd, J=9.5, 4.3, 2.4 Hz), 4.51, 4.55 (each 1 H, d, J=11.7 Hz, PhCH₂), 7.30~7.37 (5 H, m, arom-H)。

4b（マイナー生成物）：¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.01, 0.046 (each 3 H, Si-Me x 2), 0.055 (6 H, s, Si-Me x 2), 0.11 (9 H, s, SiMe₃), 0.84, 0.88 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.37 (2 H, m), 2.07 (1 H, m), 2.19 (1 H, m), 3.28 (1 H, dd, J=8.5, 2.3 Hz), 3.80 (2 H, m), 3.93 (1 H, m), 4.50, 4.52 (each 1 H, d, J=12.1 Hz, PhCH₂), 7.30~7.37 (5 H, m, arom-H)。

混合物のMS m/z (%): no M⁺, 481 (5), 391 (9), 373 (20), 349 (6), 259 (6), 91 (100)。

(実施例3) (1,4-cis)-および(1,4-trans)-2,6-ビス-[(*t*-ブチルジメチル

シリル)オキシ]-4-[(ベンジル)オキシ]-シクロヘキサノール (化合物5)



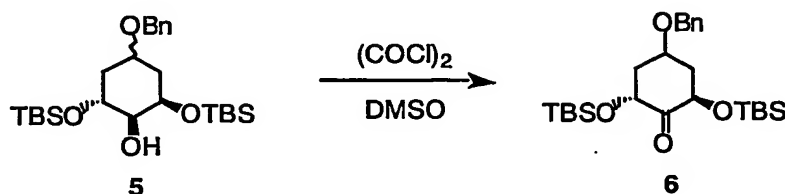
化合物4 (化合物4aと4bの約2:1の混合物、269 mg, 0.499 mmol) を、テトラヒドロフラン、酢酸および水の混合物 (8.5 mL, 8:8:1, v/v/v) に溶解し、室温にて20時間攪拌した。反応混合液は酢酸エチルにて希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水にて洗浄した。有機層は無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒留去した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15 g, 4% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物5を1,4-cis体と1,4-trans体の混合物として得た (187 mg, 80%)。この混合物を構成する立体異性体の比率は約2:1であった。1,4-cis体と1,4-trans体のいずれが主生成物かは判断できなかった。尚、C-1位は擬似不斉であり、1,4-cis体と1,4-trans体は互いにachiral diastereoisomerになる。

5a (主生成物、高極性) : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.04 (6 H, s, Si-Me x 2), 0.07, 0.08 (each 3 H, Si-Me x 2), 0.84, 0.90 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.60~1.73 (2 H, m), 1.89 (1 H, m), 1.98 (1 H, m), 2.43 (1 H, s, OH), 3.57 (1 H, t, $J=3.2$ Hz, H-4), 3.69 (1 H, tt, $J=11.4, 4.1$ Hz, H-1), 3.96 (1 H, ddd, $J=11.6, 4.8, 3.2$ Hz), 4.10 (1 H, m), 4.54 (2 H, s, PhCH_2), 7.30~7.35 (5 H, m, arom-H)。

5b (マイナー生成物、低極性) : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.057, 0.076, 0.077, 0.091 (each 3 H, Si-Me x 4), 0.86, 0.90 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.36~1.47 (2 H, m), 2.01 (1 H, d, $J=5.7$ Hz, OH), 2.13 (1 H, m), 2.22 (1 H, m), 3.28 (1 H, ddd, $J=8.7, 5.7, 2.9$ Hz, H-4), 3.75 (2 H, m, H-1, 5), 4.13 (1 H, m, H-3), 4.50, 4.54 (each 1 H, d, $J=11.8$ Hz, PhCH_2), 7.30~7.35 (5 H, m, arom-H)。

混合物のMS m/z (%): no M^+ , 409 (6), 319 (2), 301 (17), 277 (6), 259 (4), 211 (9), 169 (31), 91 (100)。

(実施例4) (2R, 6R)-2, 6-ビス-[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4-[(ベンジル)オキシ]-シクロヘキサノン (化合物6)

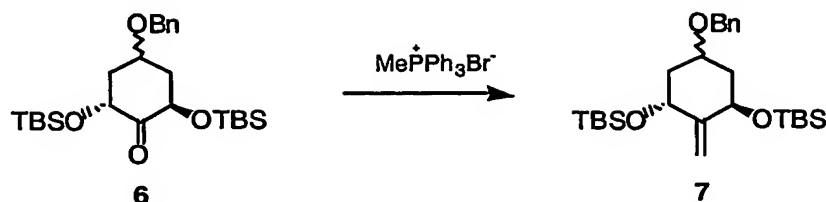


- 5 -78 °Cに冷却した二塩化オキサリル (384 μ L, 4.40 mmol) の無水塩化メチレン (5 mL) 溶液に、無水塩化メチレン (2.5 mL) に溶解したジメチルスルホキシド (621 μ L, 8.75 mmol) を加え、5分間攪拌した。この冷却攪拌溶液に、化合物5 (1.71 g, 3.66 mmol, 5a:5b=約2:1の異性体の混合物) の無水塩化メチレン (10 mL) 溶液を加え、15分間攪拌した。反応混合物にトリエチルアミン (2.55 mL, 18.3 mmol) を加え、反応温度を-78 °Cから室温に約1.5時間かけて徐々に上昇させながら攪拌した。反応液を氷水に投入し、塩化メチレンにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒留去した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g、5% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物6 (1.69 g, 99%) を単一化合物として得た。
- 10
- 15

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.02, 0.03, 0.06, 0.12 (each 3 H, Si-Me x 4), 0.86, 0.90 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.74 (2 H, m), 2.31 (1 H, m), 2.51 (1 H, m), 4.12 (2 H, m), 4.55, 4.60 (each 1 H, d, $J=11.7$ Hz, PhCH_2), 4.73 (1 H, dd, $J=12.1, 6.4$ Hz), 7.27~7.35 (5 H, m, arom-H).

20 MS m/z (%): no M^+ , 449 (2), 407 (27), 299 (21), 275 (5), 91 (100).

(実施例5) (3R, 5R)-3, 5-ビス-[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4-メチレン-シクロヘキサノール ベンジルエーテル (化合物7)

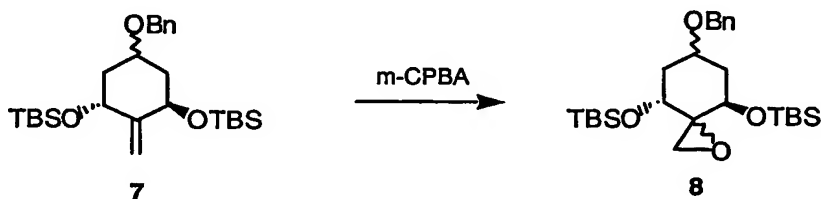


- 0 °Cに冷却したメチルトリフェニルホスホニウムブロミド (1.55 g, 4.34 mmol) の無水テトラヒドロフラン (10 mL) 懸濁液に、*n*-ブチルリチウム (2.71 mL, 4.34 mmol, 1.6 Mヘキサン溶液) を加え10分攪拌し、更に室温にて1時間攪拌した。得られた黄赤色混合物に、化合物6 (1.0 g, 2.15 mmol) の無水テトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を約20分かけて加えた。反応混合物は0 °Cで1時間、室温で17時間攪拌した後、氷水中に投入し酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒留去した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g、2% 酢酸エチル /ヘキサン) にて精製し、化合物7 (978.5 mg, 98%, 単一化合物) を得た。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ : -0.01, 0.04, 0.06, 0.07 (each 3 H, Si-Me x 4), 0.84, 0.92 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.35~1.46 (2 H, m), 2.18 (1 H, m), 2.35 (1 H, m), 3.94 (1 H, tt, J=11.2, 4.2 Hz, H-1), 4.40~4.46 (2 H, m, H-1, 3), 4.54, 4.56 (each 1 H, d, J=11.9 Hz, PhCH₂), 4.84 (1 H, m, C=CH), 5.03 (1 H, t, J=2.0 Hz, C=CH), 7.27~7.35 (5 H, m, arom-H).

MS m/z (%): no M⁺, 405 (84), 355 (2), 313 (35), 297 (15), 273 (20), 223 (18), 165 (22), 91 (100).

- (実施例6) (3,6-cis)-および(3,6-trans)-6-ベンジルオキシ-4,8-ビス-[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-1-オキサ-スピロ[2.5]オクタン (化合物8)



0 °Cに冷却した化合物7 (191.4 mg, 0.414 mmol) の塩化メチレン (2 mL)

溶液に、*m*-クロロ過安息香酸 (106.8 mg, 0.619 mmol) を加えた。反応混合物を 0 °C にて 2 時間、室温にて 16 時間攪拌した後、塩化メチレンを加えた。塩化メチレン層は 5% NaHCO₃ および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (8 g、2%→5% 酢酸エチル／ヘキサン) にて精製し、2% 酢酸エチル含有ヘキサン溶出部より化合物 8b (19.0 mg) および 5% 酢酸エチル含有ヘキサン溶出部より化合物 8a (178.0 mg) を得た。合計収率は 99% であった。3,6-*cis* 体と 3,6-*trans* 体のいずれが主生成物かは判断できなかった。

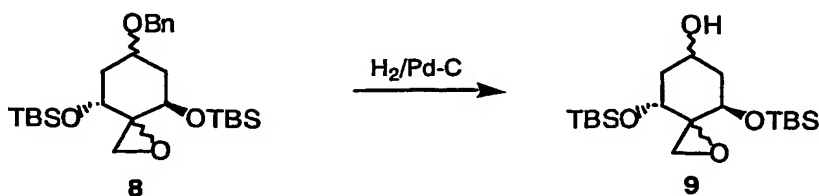
8a (高極性異性体) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.01, 0.02, 0.05, 0.06 (each 3
10 H, s, Si-Me x 4), 0.85, 0.88 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.66~1.75 (2
H, m), 2.05 (1 H, m), 2.24 (1 H, m), 2.62, 3.03 (each 1 H, d, $J=5.3$
Hz, CH_2O), 3.53 (1 H, t, $J=3.0$ Hz), 3.84 (1 H, tt, $J=11.1, 4.1$ Hz, H-
1), 4.21 (1 H, dd, $J=11.6, 4.4$ Hz), 4.56 (2 H, s, PhCH_2), 7.27~7.35 (5
H, m, arom-H).

15 MS m/z (%): no M^+ , 421 (3), 391 (2), 313 (18), 91 (100), 75 (74).

8b (低極性異性体) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.02 (6 H, s, Si-Me x 2), 0.04, 0.07 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.856, 0.863 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.44~1.55 (2 H, m), 2.18 (1 H, m), 2.35~2.41 (1 H, m), 2.38, 2.96 (each 1 H, d, $J=5.6$ Hz, CH_2O), 3.55 (1 H, m), 3.93 (1 H, tt, $J=11.2$, 4.2 Hz, H-1), 4.18 (1 H, dd, $J=11.5$, 4.8 Hz), 4.54, 4.57 (each 1 H, d, $J=11.8$ Hz, PhCH_2), 7.27~7.35 (5 H, m, arom-H).

MS m/z (%) : no M^+ , 421 (7), 391 (3), 313 (11), 91 (96), 75 (100).

(実施例7) (3,6-cis)-および(3,6-trans)-4,8-ビス-[(*t*-ブチルジメチル
25 シリル)オキシ]-1-オキサスピロ[2.5]オクタン-6-オール (化合物9)



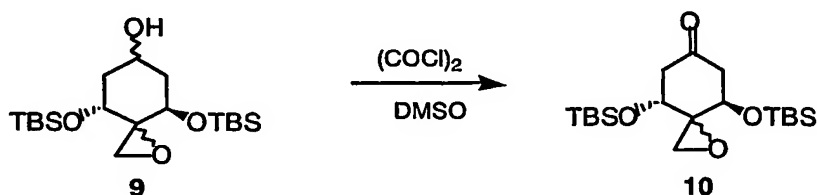
エポキシ体である化合物8a (216.8 mg, 0.453 mmol) の酢酸エチル (2 mL) 溶液に、10%パラジウム付活性炭(43.4 mg)を加え、常温常圧下で水素ガスと激しく1時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、エタノールおよび酢酸エチルにて洗浄した後、ろ液をまとめて溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(8 g、8% 酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、化合物9a (176.0 mg, 定量的)を得た。

エポキシ体である化合物8b (24.6 mg, 0.0514 mmol) を用いて前述と同様に水素接触還元反応およびカラム精製を行ない、脱ベンジル体である化合物9b (17.2 mg, 86 %) を得た。

9a : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.05, 0.07, 0.10, 0.15 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.87, 0.91 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.62 (1 H, m), 1.80 (1 H, t, $J=14.1, 2.9$ Hz), 2.08, 2.27 (each 1 H, m), 2.50, 2.95 (each 1 H, d, $J=5.5$ Hz, CH_2O), 3.80 (1 H, m), 4.14 (1 H, m), 4.40 (1 H, m).
MS m/z (%): no M^+ , 331 (25), 313 (52), 301 (16), 199 (63), 181 (46), 75 (100).

9b : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.05, 0.07, 0.08, 0.09 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.88, 0.89 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.68, 1.82, 1.98, 2.14 (each 1 H, m, H-2, 6), 2.71 (1 H, m, CH_2O), 2.82 (1 H, d, $J=5.4$ Hz, CH_2O), 4.00 (2 H, m), 4.21 (1 H, m).
MS m/z (%): no M^+ , 331 (20), 313 (42), 301 (14), 199 (72), 181 (39), 73 (100).

(実施例8) (4R, 8R)-4, 8-ビス-[(*t*-ブチルジメチルシリル) オキシ]-1-オキサ-スピロ[2.5]オクタン-6-オン (化合物 10)



-78 °Cに冷却した二塩化オキサリル(51 μL , 0.585 mmol)の無水塩化メチレ

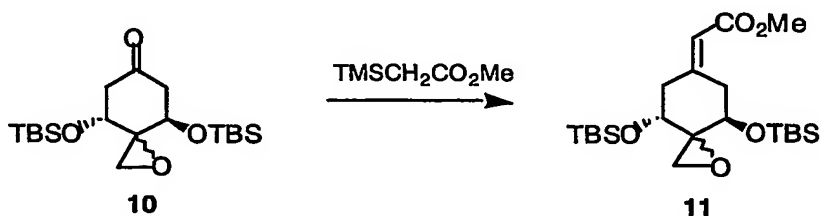
ン(0.5 mL)溶液に、ジメチルスルホキシド(83 μ L, 1.170 mmol)の無水塩化メチレン(0.2 mL)溶液を加え5分間攪拌した後、化合物9 (化合物9a : 9b=約10 : 1の混合物) (190.6 mg, 0.490 mmol)の無水塩化メチレン(1.3 mL)溶液を加えた。

- 5 -78 $^{\circ}$ Cで15分間攪拌した後、トリエチルアミン(341 μ L, 2.445 mmol)を加えた。反応温度が-78 $^{\circ}$ Cから室温になるまで約1.5時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(8 g、5% 酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、化合物10を単一化合物として得た(188.5 mg, 99%)。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.047, 0.055, 0.061, 0.086 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.86, 0.88 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 2.45 (1 H, ddd, $J=14.4$, 7.9, 1.1 Hz), 2.57 (1 H, ddd, $J=14.2$, 6.2, 1.9 Hz), 2.67 (1 H, ddd, $J=14.2$, 3.9, 1.1 Hz), 2.79 (1 H, ddd, $J=14.4$, 4.9, 1.1 Hz), 2.80, 3.02 (each 1 H, d, $J=5.3$ Hz, CH_2O), 4.03 (1 H, d, $J=6.2$, 3.9 Hz), 4.21 (1 H, dd, $J=7.9$, 4.9 Hz), 4.40 (1 H, m).

MS m/z (%) : no M^+ , 329 (31), 313 (10), 299 (9), 197 (20), 75 (100).

- (実施例9) [(aS*, 4R, 8R)-および [(aR*, 4R, 8R)-[4, 8-ビス-[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-1-オキサ-スピロ[2.5]オクチ-6-イリデン]-酢酸 メチルエステル (化合物 11)



- 78 $^{\circ}$ Cに冷却したジイソプロピルアミン(115 μ L, 0.82 mmol)の無水テトラヒドロフラン(1 mL)溶液に、*n*-ブチルリチウム (513 μ L, 0.82 mmol, 1.6 Mヘキサン溶液)を加え15分攪拌した後、(トリメチルシリル) 酢酸メチル(135 μ

L, 0.82 mmol)を加えた。10分間攪拌後、化合物10 (158.8 mg, 0.41 mmol)の無水テトラヒドロフラン(1.2 mL)溶液をゆっくり加え、-78 °Cで1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。

5 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(8 g、2% 酢酸エチル／ヘキサン)にて精製し、化合物11を二種の立体異性体の混合物として得た(172.1 mg, 95%)。この混合物を構成する異性体の比率は約3:1であったが、aS*, 4R, 8R体とaR*, 4R, 8R体のいずれが主生成物かは判断できなかった。

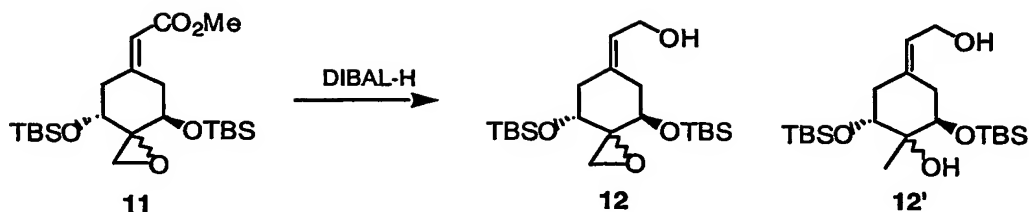
混合物のNMRデータ

- 10 11a (主生成物) : ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.03~0.08 (12 H, Si-Me x 4), 0.86, 0.88 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 2.41 (1 H, d, J=13.2, 6.7 Hz), 2.47 (1 H, m), 2.74 (1 H, d, J=5.4 Hz, CH₂O), 2.80 (1 H, dd, J=13.7, 7.6 Hz), 2.90 (1 H, d, J=5.4 Hz, CH₂O), 3.40 (1 H, dd, J=13.7, 4.0 Hz), 3.70 (3 H, s, OMe), 3.91 (2 H, m, H-3, 5), 5.76 (1 H, s, C=CHCO).
- 15 11b (マイナー生成物) : ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.03~0.08 (12 H, Si-Me x 4), 0.86, 0.88 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 2.28 (1 H, m), 2.60 (1 H, dd, J=13.2, 4.6 Hz), 2.67 (1 H, d, J=5.4 Hz, CH₂O), 2.72 (1 H, m), 2.92 (1 H, d, J=5.4 Hz, CH₂O), 3.48 (1 H, m), 3.69 (3 H, s, OMe), 3.80 (1 H, dd, J=5.9, 3.2 Hz), 4.04 (1 H, dd, J=8.6, 4.6 Hz), 5.81 (1 H, s, C=CHCO).
- 20

混合物のMS m/z (%) : no M⁺, 411 (3), 385 (86), 355 (14), 353 (47), 325 (8), 293 (30), 280 (24), 253 (65), 223 (13), 221 (20), 73 (100).

(実施例10) [(aS*, 4R, 8R)-および [(aR*, 4R, 8R)-2-[4, 8-ビス-[(t-ブチルジメチルシリル)オキシ]-1-オキサ-スピロ[2.5]オクチ-6-イリデン]-エタノール (化合物12)

25



- 5 -78 °Cに冷却したアリルエステル体である化合物11 (190.3 mg, 0.43 mmol, 11a:11b=約3 : 1の混合物)の無水トルエン(2 mL)溶液に、水素化ジ-iso-ブチルアルミニウム(1.07 mL, 1.07 mmol, 1.0 Mトルエン溶液)を加え、1時間攪拌した。還元剤を酒石酸ナトリウムカリウム水溶液により分解した後、反応混合物を氷水中に移し、酢酸エチルにて抽出した。有機層は水洗、飽和食塩水にて洗淨、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(8 g、10%→15%酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、10%酢酸エチル含有ヘキサン溶出部より化合物12を二種の立体異性体の混合物として
- 10 得た(167.6 mg, 94%)。この混合物を構成する異性体の比率は約3 : 1であったが、aS*, 4R, 8R体とaR*, 4R, 8R体のいずれが主生成物かは判断できなかった。15% 酢酸エチル含有ヘキサン溶出部より開環体12' (11 mg, 6%, 一つの立体異性体のみ単離された)を得た。

混合物のNMRデータ

- 15 12a (主生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.034 (3H, s, Si-Me), 0.056 (6 H, s, Si-Me x 2), 0.068 (3 H, s, Si-Me), 0.87, 0.88 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.15 (1 H, t, $J=5.6$ Hz, OH), 2.22 (1 H, dd, $J=13.6, 6.9$ Hz), 2.32 (1 H, dd, $J=13.1, 6.9$ Hz), 2.39 (1 H, dd, $J=13.1, 3.8$ Hz), 2.61 (1 H, dd, $J=13.6, 4.1$ Hz), 2.74, 2.84 (each 1 H, d, $J=5.4$ Hz, CH_2O),
- 20 3.83~3.86 (2 H, m, H-3, 5), 4.13~4.20 (2 H, m, CH_2OH), 5.59 (1 H, t, $J=7.0$ Hz, $\text{C}=\text{CHCO}$).

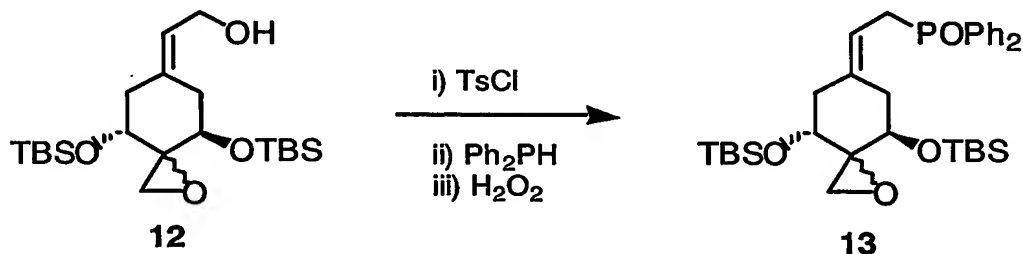
- 12b (マイナー生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.026, 0.056, 0.063, 0.09 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.86, 0.88 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.22 (1 H, dd, $J=6.5, 4.7$ Hz, OH), 2.16, 2.21, 2.53 (each 1 H, m), 2.57 (1 H, d, $J=5.5$ Hz, CH_2O), 2.60 (1 H, m), 2.93 (1 H, d, $J=5.5$ Hz, CH_2O),
- 25 3.71 (1 H, dd, $J=5.1, 3.1$ Hz), 4.00 (1 H, dd, $J=9.5, 4.6$ Hz), 4.08~

4.20 (2 H, m, CH₂OH), 5.67 (1 H, t, J=6.9 Hz, C=CHCO).

混合物のMS m/z (%) : no M⁺, 357 (13), 339 (100), 327 (4), 309 (14), 265 (20), 235 (26), 225 (20), 207 (38), 195 (15), 177 (37), 75 (100).

12' : ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.07 (6H, s, Si-Me x 2), 0.08, 0.10 (each 3 H, Si-Me x 2), 0.87, 0.91 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.18 (3 H, s, Me),
 5 2.19~2.38 (4 H, m), 2.46 (1 H, d, J=13.6 Hz), 3.71 (1 H, dd, J=9.6, 4.9 Hz), 3.78 (1 H, dd, J=4.3, 3.4 Hz), 4.09~4.16 (2 H, m, CH₂OH), 5.50 (1 H, t, J=7.0 Hz, C=CHCO).

10 (実施例11) [(aS*, 4R, 8R)- および [(aR*, 4R, 8R)-4, 8-ビス-[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-6-[2-(ジフェニル-ホスフィノイル)-エチリデン]-1-オキサ-スピロ[2.5]オクタン (化合物 13)



0 °Cに冷却したアリルアルコール体である化合物 12 (167.6 mg, 0.404
 15 mmol、12a:12b=約 3 : 1の混合物)の無水テトラヒドロフラン(2 mL)溶液に、
n-ブチルリチウム(278 μL, 0.445 mmol, 1.6 Mヘキサン溶液)および塩化*p*-トル
 エンスルホニル(84.7 mg, 0.445 mmol)の無水テトラヒドロフラン(0.3 mL)
 溶液を順次加え、5分間攪拌した。別の容器にジフェニルホスフィン(141 μL,
 0.810 mmol)の無水テトラヒドロフラン(1 mL)溶液を作り、0 °C攪拌下で*n*-ブ
 20 チルリチウム(505 μL, 0.808 mmol, 1.6 Mヘキサン溶液)を加えたところ濃赤
 色になった。0 °Cに冷却した本濃赤色溶液を、上記のトシル体溶液にゆっくり
 滴下し、反応混合物が赤色を呈するまで加えた。更に0 °Cにて30分間攪拌し、
 水(100 μL)を加え反応を止めた。反応混合物から溶媒留去後、残渣を塩化メチ
 25 レン(4 mL)に溶解し、10% 過酸化水素水(6 mL)を加え0 °Cにて1時間攪拌した
 。反応液に2N亜硫酸ナトリウムを加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層は

水、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(8 g、30% 酢酸エチル／ヘキサン)にて精製し、化合物13を二種の立体異性体の混合物として得た(187.0 mg, 77%)。この混合物を構成する異性体の比率は約 3 : 1であったが、aS*, 4R, 8R体とaR*, 4R, 8R体のいずれが主生成物かは判断できなかった。

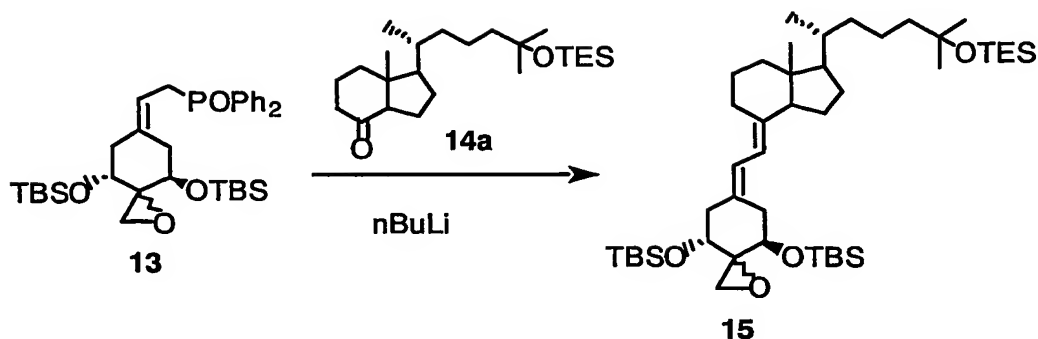
混合物のNMRデータ

13a (主生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.01 ~ 0.06 (12 H, Si-Me x 4), 0.83, 0.84 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.83 (1 H, m), 2.25 ~ 2.40 (3 H, m), 2.60, 2.82 (each 1 H, d, $J=5.5$ Hz, CH_2O), 3.05 ~ 3.24 (2 H, m, CH_2PO), 3.70 (1 H, dd, $J=5.8, 3.6$ Hz), 3.83 (1 H, dd, $J=8.5, 4.4$ Hz), 5.36 (1 H, m, $\text{C}=\text{CHCO}$), 7.44 ~ 7.77 (10 H, m, arom H).

13b (マイナー生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.01 ~ 0.06 (12 H, Si-Me x 4), 0.82, 0.86 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.93, 2.10, 2.25, 2.46 (each 1 H, m, H-2, 6), 2.55, 2.84 (each 1 H, d, $J=5.5$ Hz, CH_2O), 3.05 ~ 3.24 (2 H, m, CH_2PO), 3.65 (1 H, dd, $J=5.6, 3.2$ Hz), 3.89 (1 H, dd, $J=8.7, 4.6$ Hz), 5.36 (1 H, m, $\text{C}=\text{CHCO}$), 7.44 ~ 7.77 (10 H, m, arom H).

混合物のMS m/z (%) : no M^+ , 541 (100), 511 (8), 449 (39), 409 (86), 201 (26), 75 (44).

(実施例12) 1α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]- $2\beta, 2'$ -エポキシ-25-[(トリエチルシリル)オキシ]-19-ノルピタミン D_3 *t*-ブチルジメチルシリルエーテルおよび 1α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]- $2\alpha, 2'$ -エポキシ-25-[(トリエチルシリル)オキシ]-19-ノルピタミン D_3 *t*-ブチルジメチルシリルエーテル (化合物 15 a, b)



-78℃に冷却した化合物13 (100.1 mg, 0.167 mmol, 13a:13b=約3 : 1の混合物)の無水テトラヒドロフラン(1.5 mL)溶液に、n-ブチルリチウム(104 μL, 0.167 mmol, 1.6 Mヘキサン溶液)をゆっくり加えた。深いオレンジ色の溶液の溶液が得られた。15分間攪拌後、グランドマンケトン体である化合物14a (44.0 mg, 0.114 mmol)の無水テトラヒドロフラン(0.5 mL)溶液を加えた。-78℃で2時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(7 g、2%→10%→40% 酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、2% 酢酸エチル含有ヘキサン溶出部より化合物15を二種の立体異性体の混合物として得た(58.4 mg, 68%)。この混合物を構成する異性体の比率は約3 : 1であった。実施例13の結果から2β, 2'-エポキシ体(15a)が主生成物と考えられた。10% 酢酸エチル含有ヘキサン溶出部より未反応の化合物14a (14.0 mg, 32%)および40% 酢酸エチル含有ヘキサン溶出部より化合物13 (34.0 mg, 34%)を回収した。

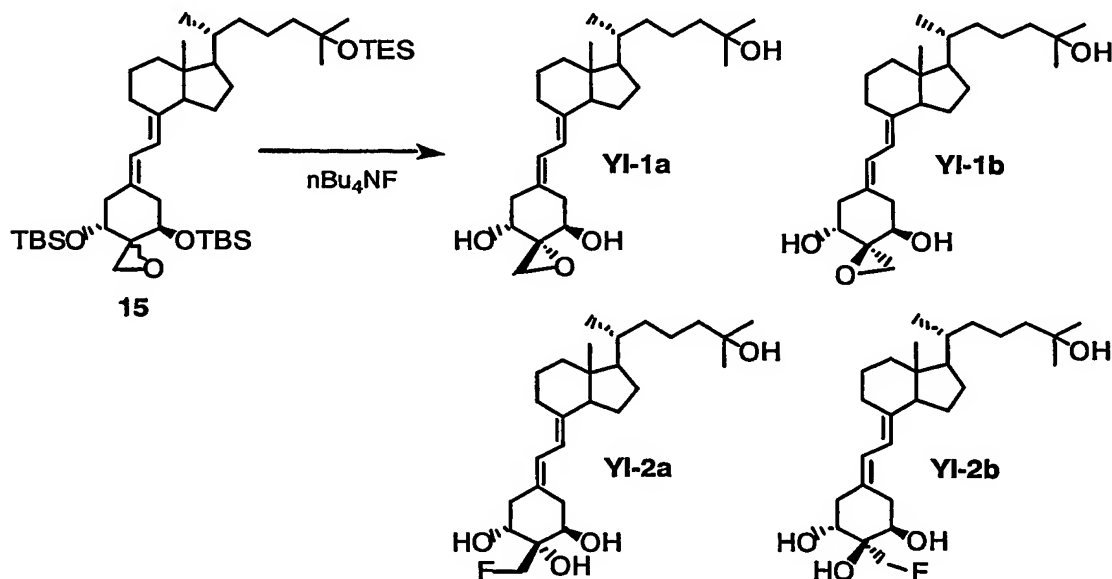
混合物のNMRデータ

15a (主生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.02 (3 H, s, Si-Me), 0.055 (3 H, s, Si-Me x 2), 0.065 (6 H, s, Si-Me), 0.55 (3 H, s, H-18), 0.56 (6 H, q, SiCH_2 x 3), 0.86, 0.88 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 0.95 (12 H, t, $\text{J}=7.9$ Hz, SiCH_2CH_3 x 3, overlapped with H-21), 1.19 (6 H, s, H-26, 27), 2.27~2.38 (2 H, m), 2.42 (1 H, dd, $\text{J}=13.1, 3.6$ Hz), 2.66 (1 H, dd, $\text{J}=13.3, 3.4$ Hz), 2.74, 2.82 (each 1 H, d, $\text{J}=5.5$ Hz, CH_2O), 3.81 (1 H, dd, $\text{J}=7.7, 3.9$ Hz), 3.88 (1 H, dd, $\text{J}=7.0, 3.8$ Hz), 5.82 (1 H, d,

$J=11.1$ Hz, H-7), 6.21 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).

15b (マイナー生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.02 (3 H, s, Si-Me), 0.064 (6 H, s, Si-Me x 2), 0.08 (3 H, Si-Me), 0.55 (3 H, s, H-18), 0.56 (6 H, q, SiCH_2 x 3), 0.86, 0.88 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 0.95 (12 H, t, $J=7.9$ Hz, SiCH_2CH_3 x 3, overlapped with H-21), 1.19 (6 H, s, H-26, 27), 2.57, 2.92 (each 1 H, d, $J=5.5$ Hz, CH_2O), 3.68 (1 H, m), 4.04 (1 H, dd, $J=9.5, 4.5$ Hz, H-1), 5.82 (1 H, d, $J=12.1$ Hz, H-7), 6.27 (1 H, d, $J=12.1$ Hz, H-6).

10 (実施例13) $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシ- $2\beta, 2'$ -エポキシ-19-ノルピタミン D_3 (化合物YI-1a)、および $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシ- $2\alpha, 2'$ -エポキシ-19-ノルピタミン D_3 (化合物YI-1b)、および $1\alpha, 2\beta, 25$ -トリヒドロキシ- 2α -フルオロメチル-19-ノルピタミン D_3 (化合物YI-2a)、および $1\alpha, 2\alpha, 25$ -トリヒドロキシ- 2β -フルオロメチル-19-ノルピタミン D_3 (化合物YI-2b)



トリシリルエーテル体である化合物15 (58.4 mg, 0.075 mmol, 15a : 15b = 約3 : 1の混合物)の無水テトラヒドロフラン(1 mL)溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム(301 μL , 0.301 mmol, 1.0 Mテトラヒドロフラン溶液)を加え、0 $^{\circ}\text{C}$ にて30分間、次いで室温にて7時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢

酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5 g、60%→70%酢酸エチル／ヘキサン)にて精製し、60%酢酸エチル含有ヘキサン溶出部より化合物YI-2aとYI-2bの混合物(2.6 mg, 8%)、70%酢酸エチル含有ヘキサン溶出部より化合物YI-1aとYI-1bの混合物(19.7 mg, 60%)を得た。

化合物YI-1aとYI-1bを含む混合物をHPLC(LiChrosorb Si 60, 250 x 10 mm, ヘキサン：塩化メチレン：2-プロパノール=50：50：8)にて分離精製し、化合物YI-1a(11.0 mg)および化合物YI-1b(2.6 mg)を得た。化合物YI-2aとYI-2bを含む混合物はHPLC(YMC-Pack ODS-AM SH-342-5, 150 x 20 mm, 20%水／メタノール)にて分離精製し、化合物YI-2a(0.9 mg)および化合物YI-2b(0.3 mg)を得た。

YI-1a(主生成物)：¹H NMR(CDCl₃) δ：0.55(3 H, s, H-18), 0.94(3 H, d, J=6.4 Hz, H-21), 1.22(6 H, s, H-26, 27), 2.30(1 H, dd, J=13.5, 8.7 Hz, H-10), 2.40(1 H, dd, J=13.7, 6.1 Hz, H-4), 2.60(1 H, dd, J=13.7, 3.5 Hz, H-4), 2.81(1 H, m, H-9), 2.84(1 H, d, J=4.7 Hz, CH₂O), 2.96(1 H, dd, J=13.5, 4.3 Hz, H-10), 3.08(1 H, d, J=4.7 Hz, CH₂O), 3.80(1 H, m, H-3), 3.99(1 H, m, H-1), 5.86(1 H, d, J=11.2 Hz, H-7), 6.39(1 H, d, J=11.2 Hz, H-6).

YI-1b(マイナー生成物)：¹H NMR(CDCl₃) δ：0.56(3 H, s, H-18), 0.94(3 H, d, J=6.4 Hz, H-21), 1.22(6 H, s, H-26, 27), 2.30(1 H, dd, J=13.7, 6.2 Hz, H-4), 2.36(1 H, dd, J=13.3, 8.6 Hz, H-10), 2.71(1 H, dd, J=13.7, 3.6 Hz, H-4), 2.81(1 H, m, H-9), 2.86(1 H, dd, J=13.3, 4.3 Hz, H-10), 2.94, 2.99(each 1 H, d, J=4.7 Hz, CH₂O), 3.81(1 H, m, H-3, W/2 ≒ 12 Hz), 3.91(1 H, m, H-1, W/2 ≒ 20 Hz), 5.87(1 H, d, J=11.2 Hz, H-7), 6.37(1 H, d, J=11.2 Hz, H-6).

MS m/z(%)：432(23, M⁺), 414(20), 396(23), 378(52), 303(12), 267(68), 135(100).

YI-2a(主生成物)：¹H NMR(CDCl₃) δ：0.53(3 H, s, H-18), 0.94(3 H, d, J=6.4 Hz, H-21), 1.22(6 H, s, H-26, 27), 2.45(1 H, dd, J=13.5,

8.9 Hz, H-4), 2.49 (1 H, dd, J=13.5, 5.4 Hz, H-4), 2.55 (1 H, dd, J=14.1, 5.8 Hz, H-10), 2.63 (1 H, br. s, OH), 2.69 (1 H, dd, J=14.1, 2.9 Hz, H-10), 2.80 (1 H, m, H-9), 3.86 (1 H, m, H-3), 3.97 (1 H, m, H-1), 4.71, 4.77 (each 1 H, dd, J=47.6, 9.7 Hz, CH₂F), 5.80 (1 H, d, J=11.2 Hz, H-7), 6.41 (1 H, d, J=11.2 Hz, H-6).

¹⁹F NMR (CDCl₃) δ: -240.6 (t, J=47.6 Hz).

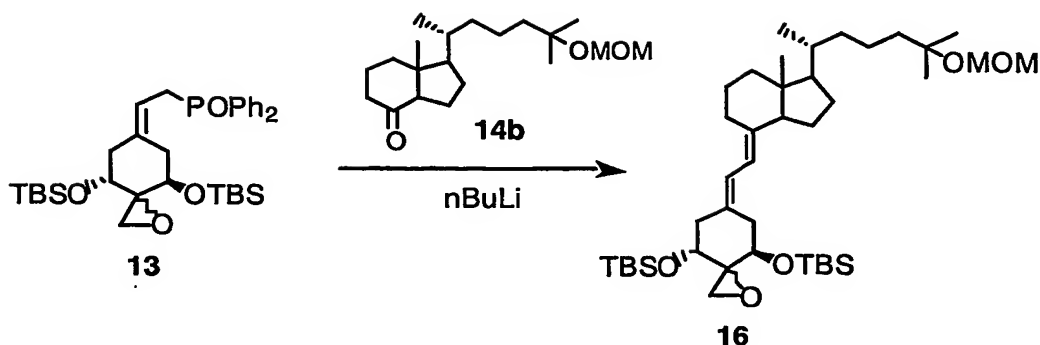
MS m/z (%) : 452 (75, M⁺), 434 (100), 414 (34), 396 (19), 378 (38), 323 (54), 305 (19), 303 (21), 287 (17), 285 (18), 267 (22), 228 (24), 133 (82).

10 YI-2b (マイナー生成物) : ¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.55 (3 H, s, H-18), 0.94 (3 H, d, J=6.4 Hz, H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 2.16 (1 H, dd, J=14.1, 4.0 Hz, H-4), 2.27 (1 H, br. t, J=~12 Hz, H-10), 2.57 (1 H, br. s, OH), 2.79 (1 H, m, H-9), 2.84 (1 H, m, H-4), 2.88 (1 H, dd, J=13.2, 4.9 Hz, H-10), 3.77 (1 H, m, H-1, W/2≒20 Hz), 3.95 (1 H, m, H-3, W/2≒12 Hz), 4.69, 4.77 (each 1 H, dd, J=47.6, 9.6 Hz, CH₂F), 5.86 (1 H, d, J=11.3 Hz, H-7), 6.29 (1 H, d, J=11.2 Hz, H-6).

¹⁹F NMR (CDCl₃) δ: -240.2 (t, J=47.6 Hz).

15 MS m/z (%) : 452 (74, M⁺), 434 (100), 414 (35), 396 (16), 378 (33), 323 (50), 305 (17), 303 (20), 287 (15), 285 (16), 267 (18), 228 (24), 133 (74).

(実施例14) 1α-[(t-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2β,2'-エポキシ-25-[(メトキシメチル)オキシ]-19-ノルピタミンD₃ t-ブチルジメチルシリルエーテルおよび1α-[(t-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2α,2'-エポキシ-25-[(メトキシメチル)オキシ]-19-ノルピタミンD₃ t-ブチルジメチルシリルエーテル
25 (化合物16a, b)



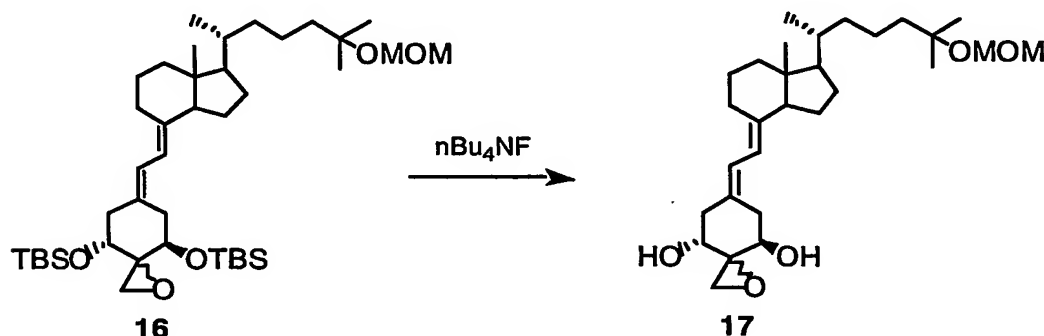
-78 °Cに冷却した化合物13 (185.1 mg, 0.31 mmol、13a : 13b=約3 : 1の混合物)の無水テトラヒドロフラン(1 mL)溶液に、*n*-ブチルリチウム(193 μ L, 0.31 mmol, 1.6 Mヘキサン溶液)を加えた。生じた黄赤色の混合物を30分間攪拌した後、グランドマンケトン体である化合物14b (66.8 mg, 0.206 mmol)の無水テトラヒドロフラン(1.2 mL)溶液を加えた。-78 °Cで2時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(9 g、3%→12%→40% 酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、3% 酢酸エチル含有ヘキサン溶出部より化合物16を二種の立体異性体の混合物(96.6 mg, 67%)として得た。この混合物を構成する異性体の比率は約5 : 1であった。また、12% 酢酸エチル含有ヘキサン溶出部より未反応の化合物14b (22.0 mg, 33%)、40%酢酸エチル含有ヘキサン溶出部より化合物13 (43.4 mg、23%)を、回収した。

15 混合物のNMRデータ

16a (主生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.02, 0.055 (each 3 H, s, Si-Me), 0.065 (6 H, Si-Me x 2), 0.55 (3 H, s, H-18), 0.86, 0.87 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 0.94 (3 H, d, $J=6.4$ Hz, H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 2.28~2.37 (2 H, m), 2.42 (1 H, dd, $J=13.1, 3.7$ Hz), 2.65 (1 H, dd, $J=13.7, 3.7$ Hz), 2.74 (1 H, d, $J=5.5$ Hz, CH_2O), 2.80 (1 H, m, H-9), 2.82 (1 H, d, $J=5.5$ Hz, CH_2O), 3.37 (3 H, s, OMe), 3.81 (1 H, dd, $J=7.1, 3.9$ Hz, H-3), 3.88 (1 H, dd, $J=7.0, 3.9$ Hz, H-1), 4.71 (2 H, s, OCH_2O), 5.82 (1 H, d, $J=11.0$ Hz, H-7), 6.21 (1 H, d, $J=11.0$ Hz, H-6).

16b (マイナー生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.02~0.08 (12 H, Si-Me x 4), 0.55 (3 H, s, H-18), 0.86, 0.87 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 0.94 (3 H, d, $J=6.4$ Hz, H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 2.57 (1 H, d, $J=5.5$ Hz, CH_2O), 2.80 (1 H, m, H-9), 2.92 (1 H, d, $J=5.5$ Hz, CH_2O), 3.37 (3 H, s, OMe), 3.68 (1 H, m, H-3), 4.04 (1 H, dd, $J=9.1, 4.9$ Hz, H-1), 4.71 (2 H, s, OCH_2O), 5.82 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.28 (1 H, d, $J=11.0$ Hz, H-6).

(実施例15) 1α -ヒドロキシ- $2\beta, 2'$ -エポキシ-25-[(メトキシメチル)オキシ]-19-ノルビタミン D_3 および 1α -ヒドロキシ- $2\alpha, 2'$ -エポキシ-25-[(メトキシメチル)オキシ]-19-ノルビタミン D_3 (化合物 17a, b)



化合物16 (34.4 mg, 0.049 mmol, 16a:16b=約5 : 1の混合物)の無水テトラヒドロフラン(1 mL)溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム(122 μL , 0.122 mmol, 1.0 Mテトラヒドロフラン溶液)を加え、0 $^\circ\text{C}$ にて30分間、室温にて5時間間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5 g, 50% 酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、化合物17を二種の立体異性体の混合物(21.5 mg, 92%)として得た。この混合物を構成する異性体の比率は約4 : 1であった。

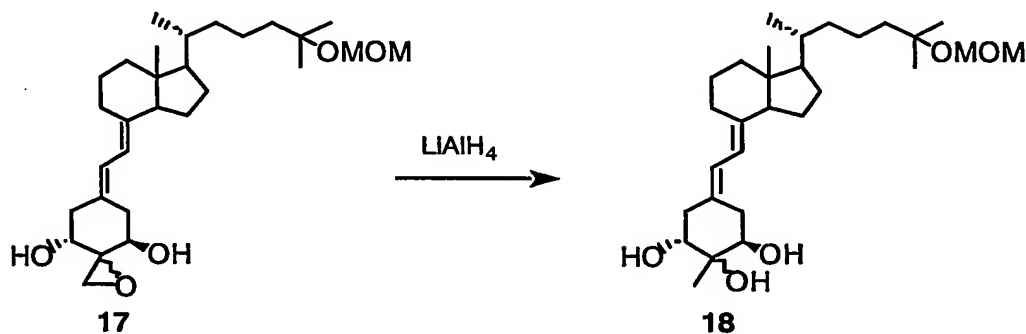
混合物のNMRデータ

17a (主生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.55 (3 H, s, H-18), 0.93 (3 H, d, $J=6.4$ Hz, H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 2.32 (1 H, dd, $J=13.5, 8.9$

Hz), 2.40 (1 H, dd, $J=13.8, 6.1$ Hz), 2.62 (1 H, dd, $J=13.8, 3.5$ Hz),
 2.80 (1 H, m, H-9), 2.85 (1 H, d, $J=4.7$ Hz, CH_2O), 2.95 (1 H, dd,
 $J=13.5, 4.5$ Hz), 3.07 (1 H, d, $J=4.7$ Hz, CH_2O), 3.37 (3 H, s, OMe),
 3.82 (1 H, m), 3.98 (1 H, m), 4.71 (2 H, s, OCH_2O), 5.86 (1 H, d,
 5 $J=11.1$ Hz, H-7), 6.40 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).

17b (マイナー生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.55 (3 H, s, H-18), 0.93 (3
 H, d, $J=6.4$ Hz, H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 2.72 (1 H, m), 2.94,
 2.99 (each 1 H, d, $J=4.7$ Hz, CH_2O), 3.37 (3 H, s, OMe), 3.82 (1 H, m),
 3.91 (1 H, m), 4.71 (2 H, s, OCH_2O), 5.86 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7),
 10 6.27 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).

(実施例 16) $1\alpha, 2\beta$ -ジヒドロキシ- 2α -メチル-および $1\alpha, 2\alpha$ -ジヒド
 ロキシ- 2β -メチル-25-[(メトキシメチル)オキシ]-19-ノルピタミン D_3 (化合物
 18a, b)



15

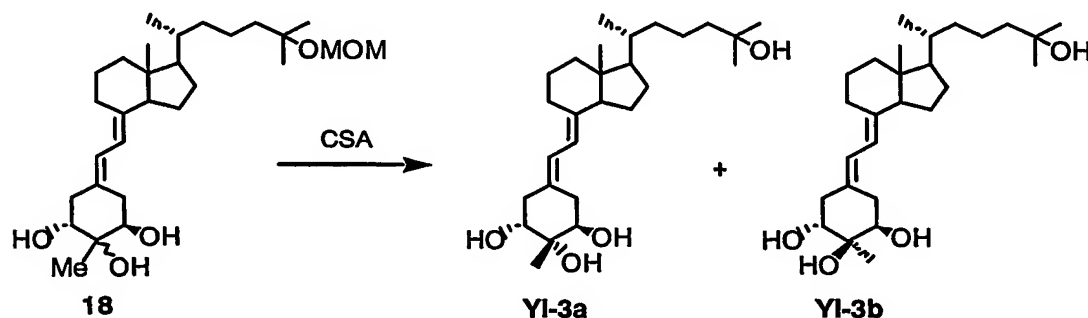
リチウムアルミニウムヒドリド (0.5 mg, 0.014 mmol) の無水ジエチルエーテ
 ル (0.25 mL) 懸濁液中に、化合物 17 (6.8 mg, 0.014 mmol, 17a : 17b = 約 4 : 1
 の混合物) の無水ジエチルエーテル (0.25 mL) 溶液を加え室温にて 1 時間攪拌し
 た。反応混合物に酒石酸ナトリウムカリウム水を加え、酢酸エチルにて抽出し
 20 た。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。
 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 g, 60% 酢酸エチル/ヘキサン)
 にて精製し、化合物 18 を二種の立体異性体の混合物 (4.7 mg, 69%) として
 得た。この混合物を構成する異性体の比率は約 4 : 1 であった。

混合物のNMRデータ

18a (主生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.54 (3 H, s, H-18), 0.93 (3 H, d, $J=6.4$ Hz, H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 1.27 (3 H, s, 2-Me), 2.37 (1 H, dd, $J=14.4, 4.6$ Hz), 2.53 (1 H, m), 2.79 (1 H, m), 2.94 (1 H, dd, $J=13.6, 4.3$ Hz), 3.37 (3 H, s, OMe), 3.74 (2 H, m, H-1, 3), 4.71 (2 H, s, OCH_2O), 5.84 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.30 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

18b (マイナー生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.54 (3 H, s, H-18), 0.93 (3 H, d, $J=6.4$ Hz, H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 1.30 (3 H, s, 2-Me), 2.17 (1 H, m), 2.67 (1 H, m), 3.37 (3 H, s, OMe), 3.74 (2 H, m, H-1, 3), 4.71 (2 H, s, OCH_2O), 5.82 (1 H, d, $J=\sim 11$ Hz, H-7), 6.34 (1 H, d, $J=\sim 11$ Hz, H-6).

(実施例17) $1\alpha, 2\beta, 25$ -トリヒドロキシ- 2α -メチル- 19 -ノルビタミン D_3
 (化合物YI-3a) および $1\alpha, 2\alpha, 25$ -トリヒドロキシ- 2β -メチル- 19 -ノル
 ビタミン D_3 (化合物YI-3b)



化合物18 (10.5 mg, 0.022 mmol、18a : 18b = 約4 : 1の混合物)の無水メタノール(0.5 mL)溶液に、カンファースルホン酸(10.1 mg, 0.044 mmol)を加え、0℃にて30分次いで室温にて2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した後、有機層は5%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3 g、70% 酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、化合物YI-3aとYI-3bを含む

混合物 (8.8 mg, 93%) を得た。

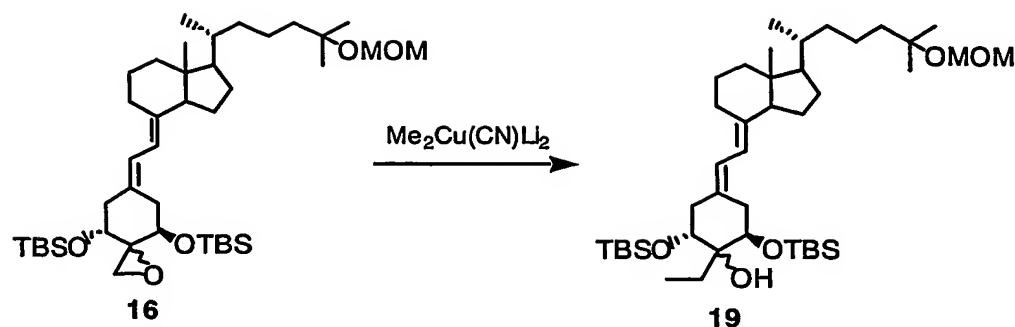
化合物 YI-3a と YI-3b を含む混合物を HPLC (YMC-Pack ODS-AM SH-342-5, 150 x 20 mm, 20% 水/メタノール) にて分離精製し、化合物 YI-3a (5.2 mg) および化合物 YI-3b (0.7 mg) を得た。

5 YI-3a: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.54 (3 H, s, H-18), 0.94 (3 H, d, $J=6.4$ Hz, H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 1.27 (3 H, s, 2-Me), 2.05 (1 H, m, H-10), 2.36 (1 H, dd, $J=14.4, 4.5$ Hz, H-4), 2.55 (2 H, m, H-4, OH), 2.79 (1 H, m, H-9), 2.94 (1 H, dd, $J=13.5, 4.4$ Hz, H-10), 3.74 (2 H, m, H-1, 3), 5.84 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.30 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

10 YI-3b: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.55 (3 H, s, H-18), 0.94 (3 H, d, $J=6.4$ Hz, H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 1.30 (3 H, s, 2-Me), 2.17 (1 H, dd, $J=13.6, 8.4$ Hz, H-4), 2.30 (1 H, br s, OH), 2.49 (1 H, dd, $J=14.2, 3.3$ Hz, H-10), 2.62 (1 H, dd, $J=14.2, 6.5$ Hz, H-10), 2.67 (1 H, dd, $J=13.6, 4.1$ Hz, H-4), 2.79 (1 H, m, H-9), 3.73 (1 H, m, H-1, $W/2 \cong 12$ Hz), 3.78 (1 H, m, H-3, $W/2 \cong 18$ Hz), 5.82 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.34 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

15 MS m/z (%): 434 (75, M^+), 416 (100), 401 (16), 398 (31), 380 (21), 362 (20), 305 (29), 287 (27), 269 (29), 251 (25), 135 (74).

20 (実施例 18) 1α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]- 2β -ヒドロキシ- 2α -エチル-および 1α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]- 2α -ヒドロキシ- 2β -エチル-25-[(メトキシメチル)オキシ]-19-ノルピタミン D_3 *t*-ブチルジメチルシリルエーテル (化合物 19a, b)

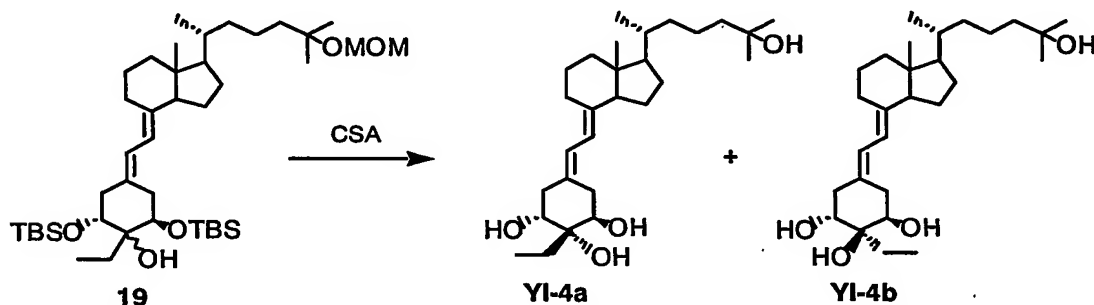


- 5 -40 °Cに冷却したシアン化銅 (I) (114.6 mg, 1.280 mmol) の無水エーテル (1.5 mL) 懸濁液に、メチルリチウム溶液 (2.25 mL, 2.565 mmol, 1.14 M エーテル溶液) を加え30分間攪拌した後、無水エーテル (3 mL) に溶かした化合物16 (113.1 mg, 0.160 mmol、本実施例では16a : 16b = 約3 : 1の混合物を使用) を添加した。反応混合物を-40 °Cにて1時間攪拌した後、0 °Cまで徐々に温度を上昇させ、更に2時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム溶液を加え反応を停止後、氷水に投入し、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥、溶媒を留去した。残渣
- 10 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-300、10 g、2%酢酸エチル／ヘキサン溶出部)にて精製し、2 βヒドロキシ体と2 αヒドロキシ体との混合物である化合物19 (90.3 mg, 78%) と、未反応の化合物16 (18.5 mg, 16%) を得た。化合物19a, bを構成する異性体の比率は約3 : 1であった。クロマトグラフィーによる分離の過程においては、化合物19aのみを含むフラクションや化合物19bのみを含むフラクションも得られたため、これらを分取した。
- 15

- 19a (主生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.06, 0.07, 0.09, 0.11 (each 3 H, s, Si-Me), 0.55 (3 H, s, H-18), 0.83 (9 H, s, Si-tBu), 0.90 (9 H, s, Si-tBu, overlapped with CH_2CH_3), 0.93 (3 H, d, $J=6.5$ Hz, H-21), 1.21 (6 H, s, H-26, 27), 1.62 (2 H, m, CH_2CH_3), 2.26 (1 H, dd, $J=13.6, 5.0$ Hz), 2.43 (2 H, m), 2.52 (1 H, dd, $J=14.4, 4.0$ Hz), 2.80 (1 H, m, H-9), 3.37 (3 H, s, OMe), 3.78 (1 H, dd, $J=9.7, 5.0$ Hz), 3.96 (1 H, t, $J=3.0$ Hz), 4.71 (2 H, s, OCH_2O), 5.79 (1 H, d, $J=11.3$ Hz, H-7), 6.16 (1 H, d, $J=11.3$ Hz, H-6).
- 20

19b (マイナー生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.06, 0.07, 0.09, 0.11 (each 3 H, s, Si-Me), 0.55 (3 H, s, H-18), 0.85 (9 H, s, Si-tBu), 0.91 (9 H, s, Si-tBu, overlapped with CH_2CH_3), 0.93 (3 H, d, $J=6.5$ Hz, H-21), 1.21 (6 H, s, H-26, 27), 1.62 (m, CH_2CH_3), 2.09 (1 H, dd, $J=13.8, 5.0$ Hz), 2.30 (1 H, dd, $J=12.8, 9.6$ Hz), 2.59 (2 H, m), 2.79 (1 H, m, H-9), 3.37 (3 H, s, OMe), 3.70 (1 H, dd, $J=9.2, 4.4$ Hz), 3.92 (1 H, dd, $J=4.8, 3.2$ Hz), 4.71 (2 H, s, OCH_2O), 5.80 (1 H, d, $J=11.0$ Hz, H-7), 6.10 (1 H, d, $J=11.0$ Hz, H-6).

10 (実施例19) $1\alpha, 2\beta, 25$ -トリヒドロキシ- 2α -エチル- 19 -ノルピタミン D_3 (化合物YI-4a) および $1\alpha, 2\alpha, 25$ -トリヒドロキシ- 2β -エチル- 19 -ノルピタミン D_3 (化合物YI-4b)



15 化合物19b (17.8 mg, 0.025 mmol)の無水メタノール(1 mL)溶液に、カンファースルホン酸(48.1 mg, 0.207 mmol)を加え、室温にて8時間攪拌した。反応混合物に5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3 g、50% 酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、化合物YI-4b (11.0 mg, 99%)を得た。

20 主生成物19a (6.2 mg, 0.009 mmol)を用いて上記と同様に反応および後処理を行ない、化合物YI-4a (2.3 mg, 60%)を得た。

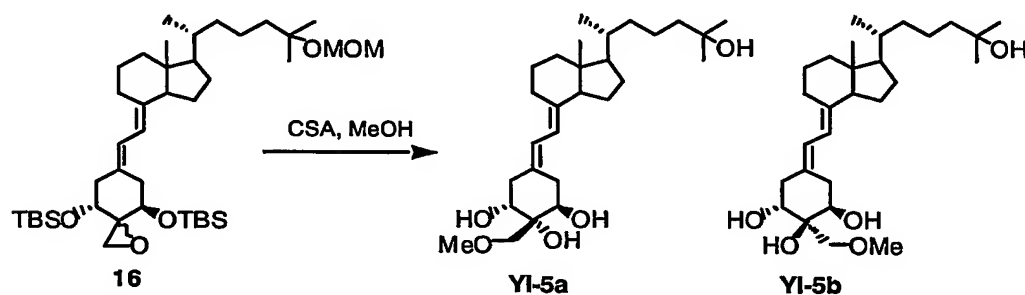
YI-4a (主生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.54 (3 H, s, H-18), 0.94 (3 H, d, $J=6.4$ Hz, H-21), 0.98 (3 H, t, $J=7.5$ Hz, CH_2CH_3), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 1.68, 1.85 (each 1 H, m, CH_2CH_3), 2.26 (1 H, dd, $J=13.5, 9.2$

Hz), 2.38 (1 H, dd, $J=13.8, 6.4$ Hz), 2.47 (1 H, dd, $J=13.8, 3.5$ Hz), 2.80 (2 H, m, H-9, 10), 3.83 (2 H, m, H-1, 3), 5.84 (1 H, d, $J=11.0$ Hz, H-7), 6.33 (1 H, d, $J=11.0$ Hz, H-6).

UV λ_{\max} (EtOH): 244, 252, 261 nm.

- 5 YI-4b (マイナー生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.55 (3 H, s, H-18), 0.94 (3 H, d, $J=6.4$ Hz, H-21), 0.99 (3 H, t, $J=7.5$ Hz, CH_2CH_3), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 1.72, 1.81 (each 1 H, m, CH_2CH_3), 2.18 (1 H, dd, $J=13.8, 6.5$ Hz, H-4), 2.44 (1 H, dd, $J=13.5, 8.5$ Hz, H-10), 2.63 (1 H, dd, $J=13.5, 4.2$ Hz, H-10), 2.72 (1 H, dd, $J=13.8, 3.3$ Hz, H-4), 2.79 (1 H, m, H-9), 3.73 (1 H, m, $W/2 \sim 17$ Hz, H-1), 3.88 (1 H, m, $W/2 \sim 13$ Hz, H-3), 5.84 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.31 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).
- 10

- (実施例20) $1\alpha, 2\beta, 25$ -トリヒドロキシ- 2α -メトキシメチル-19-ノルピタミン D_3 (化合物YI-5a) および $1\alpha, 2\alpha, 25$ -トリヒドロキシ- 2β -メトキシメチル-19-ノルピタミン D_3 (化合物YI-5b)
- 15



化合物16 (49.7 mg, 0.070 mmol, 16a:16b=約 5 : 1の混合物)の無水メタノール(1 mL)溶液に、カンファースルホン酸(98.2 mg, 0.423 mmol)を加え、0℃で1時間次いで室温にて4時間攪拌した。

- 20 反応混合物に5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5 g、70% 酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、化合物YI-5aとYI-5bの混合物(28.5 mg, 87%)を得た。YI-5aとYI-5bの混合物をHPLC (YMC-Pack ODS-AM SH-342-5, 150 x 20 mm, 15%水/メタ

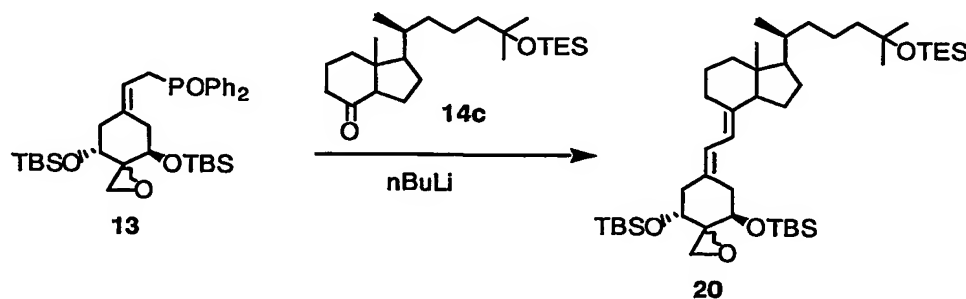
ノール)にて分離精製し、化合物YI-5a (8.2 mg) および化合物YI-5b (1.6 mg) を得た。

YI-5a: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.53 (3 H, s, H-18), 0.93 (3 H, d, $J=6.4$ Hz, H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 2.41 (2 H, m, H-4), 2.53 (1 H, dd, $J=14.1, 5.7$ Hz, H-10), 2.68 (2 H, m, H-10, OH), 2.79 (1 H, m, H-9), 2.97 (1 H, br s, OH), 3.43 (3 H, s, OMe), 3.69, 3.73 (each 1 H, d, $J=9.5$ Hz, OCH_2O), 3.88 (2 H, m, H-1, 3), 5.81 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.39 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

YI-5b: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.55 (3 H, s, H-18), 0.94 (3 H, d, $J=6.4$ Hz, H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 2.13 (1 H, dd, $J=13.8, 3.6$ Hz, H-4), 2.21 (1 H, br t, $J=\sim 12$ Hz, H-10), 2.77~2.89 (4 H, m, H-4, 9, 10, OH), 3.43 (3 H, s, OMe), 3.65, 3.77 (each 1 H, d, $J=9.4$ Hz, OCH_2O), 3.80 (1 H, m, H-1), 3.85 (1 H, m, H-3), 5.88 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.27 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

MS m/z (%) : 464 (52, M^+), 446 (74), 428 (23), 410 (10), 401 (65), 383 (100), 335 (13), 317 (10), 299 (12), 281 (13), 222 (12).

(実施例21) (20S)-1 α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2 β , 2'-エポキシ-および(20S)-1 α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2 α , 2'-エポキシ-25-[(トリエチルシリル)オキシ]-19-ノルピタミンD₃ *t*-ブチルジメチルシリルエーテル (化合物20a, b)



-78 °Cに冷却した化合物13 (351.0 mg, 0.586 mmol, 本実施例では13a : 13b = 約2 : 1の混合物を使用)の無水テトラヒドロフラン(3 mL)溶液に、*n*-ブチル

- リチウム (371 μ L, 0.586 mmol, 1.58 Mヘキサン溶液)をゆっくり加えた。深いオレンジ色の溶液の溶液が得られた。15分間攪拌後、グランドマンケトン体である化合物14c (154.2 mg, 0.391 mmol)の無水テトラヒドロフラン(2.3 mL)溶液を加えた。-78 $^{\circ}$ Cで2時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(15 g、2% \rightarrow 10% \rightarrow 60% 酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、2% 酢酸エチル含有ヘキサン溶出部より化合物20を二種の立体異性体の混合物として得た(227.0 mg, 75%)。この混合物を構成する異性体の比率は約3 : 1であった。また、
- 10 10% 酢酸エチル含有ヘキサン溶出部より未反応の化合物14c (35.8 mg)および60% 酢酸エチル含有ヘキサン溶出部より化合物13 (99.0 mg)を回収した。

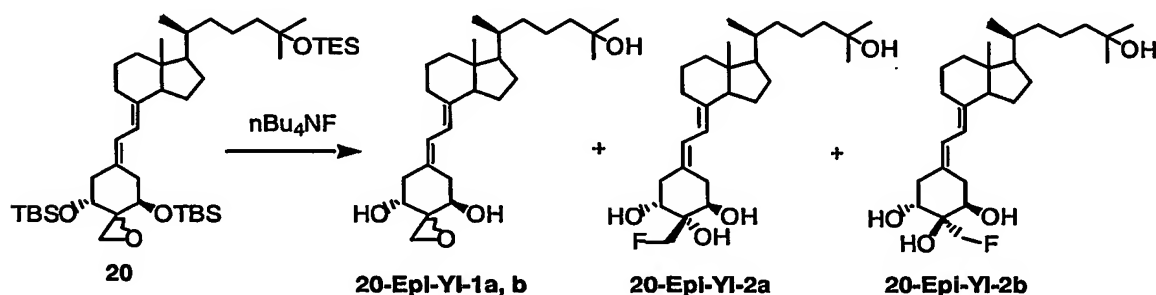
混合物のNMRデータ

- 20a (主生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.02 (3 H, s, Si-Me), 0.05 (3 H, s, Si-Me x 2), 0.06 (6 H, s, Si-Me), 0.55 (3 H, s, H-18), 0.56 (6 H, q, SiCH_2 x 3), 0.86, 0.88 (each 9 H, s, Si-tBu x 2, overlapped with H-21), 0.95 (9 H, t, $J=7.9$ Hz, SiCH_2CH_3 x 3), 1.19 (6 H, s, H-26, 27), 2.42 (1 H, dd, $J=13.2, 3.6$ Hz), 2.68 (1 H, dd, $J=13.5, 3.8$ Hz), 2.79, 2.82 (each 1 H, d, $J=5.5$ Hz, CH_2O), 3.81 (1 H, dd, $J=7.2, 3.9$ Hz, H-3), 3.87 (1 H, dd, $J=7.0, 3.9$ Hz, H-1), 5.82 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 6.21 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).
- 15
- 20

- 20b (マイナー生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.02~0.07 (12 H, Si-Me x 4), 0.55 (3 H, s, H-18), 0.56 (9 H, m, SiCH_2 x 3, overlapped with H-18), 0.86, 0.88 (each 9 H, s, Si-tBu x 2, overlapped with H-21), 0.95 (9 H, t, $J=7.9$ Hz, SiCH_2CH_3 x 3), 1.19 (6 H, s, H-26, 27), 2.57, 2.92 (each 1 H, d, $J=5.5$ Hz, CH_2O), 3.69 (1 H, m, H-3), 4.03 (1 H, d, $J=9.3, 4.7$ Hz, H-1), 5.82 (1 H, d, $J=0.7$ Hz, H-7), 6.28 (1 H, d, $J=10.7$ Hz, H-6).
- 25

(実施例22) (20S)-1 α , 25-ジヒドロキシ-2 β , 2'-エポキシ-および(20S)-

1 $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシ- $2\alpha, 2'$ -エポキシ- 19 -ノルピタミン D_3 (20-Epi-YI-1a、1b)、および(20S)- $1\alpha, 2\beta, 25$ -トリヒドロキシ- 2α -フルオロメチル- 19 -ノルピタミン D_3 (化合物20-Epi-YI-2a)、および(20S)- $1\alpha, 2\alpha, 25$ -トリヒドロキシ- 2β -フルオロメチル- 19 -ノルピタミン D_3 (化合物20-Epi-YI-2b)



トリシリルエーテル体である化合物20 (50.0 mg, 0.0645 mmol, 20a:20b=約3 : 1の混合物)の無水テトラヒドロフラン(1 mL)溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム(387 μ L, 0.387 mmol, 1.0 Mテトラヒドロフラン溶液)を加え、室温にて7時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5 g、50%→70% 酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、50%酢酸エチル含有ヘキサン溶出部より化合物20-Epi-YI-2aと20-Epi-YI-2bの混合物 (3.5 mg, 12%, 20-Epi-YI-2a : 20-Epi-YI-2b=約4:1)、70% 酢酸エチル含有ヘキサン溶出部より化合物20-Epi-YI-1aと20-Epi-YI-1bの混合物 (23.0 mg, 82%, 20-Epi-YI-1a : 20-Epi-YI-1b=約3:1)を得た。

化合物20-Epi-YI-2aと 20-Epi-YI-2bの混合物をHPLC (YMC-Pack ODS-AM SH-342-5, 150 x 20 mm, 20%水/メタノール)にて分離精製し、化合物20-Epi-YI-2a (2.1 mg) および化合物20-Epi-YI-2b (0.5 mg) を得た。

化合物YI-20-Epi-1a, 1bを含む混合物をHPLC (LiChrosorb Si 60, Hibar, 250 x 4 mm, ヘキサン : 塩化メチレン : メタノール = 50 : 50 : 8)にて分離精製し、化合物YI-20-Epi-1a (15.8mg) および化合物YI-20-Epi-1b (6.1 mg, Z-異性体)を得た。

YI-20-Epi-1a : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.55 (3 H, s, H-18), 0.86 (3 H, d, $J=6.5$ Hz, H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 2.30 (1 H, dd, $J=13.4$, 8.8 Hz, H-10), 2.40 (1 H, dd, $J=13.7$, 6.1 Hz, H-4), 2.61 (1 H, dd, $J=13.7$, 3.5 Hz, H-4), 2.80 (1 H, m, H-9 β), 2.84 (1 H, d, $J=4.7$ Hz, CH_2O), 2.95 (1 H, dd, $J=13.4$, 4.3 Hz, H-10), 3.08 (1 H, d, $J=4.7$ Hz, CH_2O), 3.81 (1 H, m, H-3), 3.98 (1 H, m, H-1), 5.86 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.39 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

MS m/z (%): 432 (M^+ , 29), 414 (29), 396 (18), 378 (56), 303 (18), 267 (48), 138 (100).

YI-20-Epi-1b : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.56 (3 H, s, H-18), 0.86 (3 H, d, $J=6.5$ Hz, H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 2.30 (1 H, dd, $J=13.7$, 6.2 Hz, H-4), 2.36 (1 H, dd, $J=13.5$, 8.7 Hz, H-10), 2.72 (1 H, dd, $J=13.7$, 3.7 Hz, H-4), 2.81 (1 H, m, H-9 β), 2.86 (1 H, dd, $J=13.5$, 4.4 Hz, H-10), 2.94, 2.99 (each 1 H, d, $J=4.7$ Hz, CH_2O), 3.82 (1 H, m, H-3), 3.90 (1 H, m, H-1), 5.88 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.38 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

MS m/z (%): 432 (M^+ , 68), 414 (77), 396 (35), 378 (50), 303 (35), 267 (42), 133 (100).

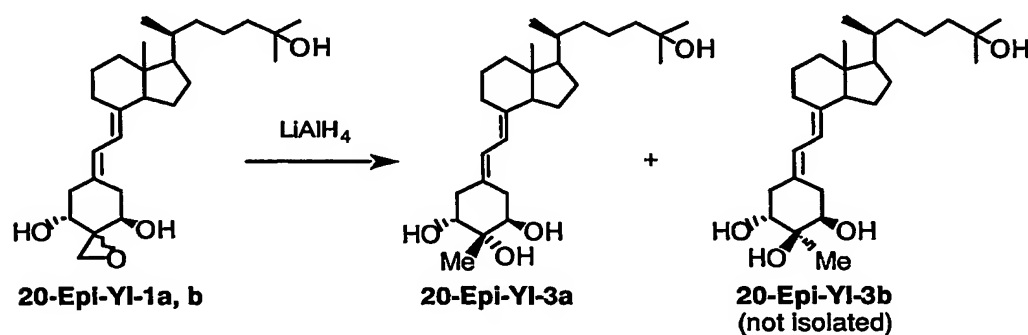
20-Epi-YI-2a (主生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.53 (3 H, s, H-18), 0.85 (3 H, d, $J=6.5$ Hz, H-21), 1.21 (6 H, s, H-26, 27), 2.45 (1 H, dd, $J=13.3$, 8.7 Hz, H-4), 2.49 (1 H, dd, $J=13.3$, 5.5 Hz, H-4), 2.56 (1 H, dd, $J=14.2$, 5.8 Hz, H-10), 2.62 (1 H, d, $J=1.5$ Hz, OH), 2.69 (1 H, dd, $J=14.2$, 2.9 Hz, H-10), 2.79 (1 H, m, H-9), 3.87 (1 H, m, H-3), 3.97 (1 H, m, H-1), 4.71, 4.76 (each 1 H, dd, $J=47.8$, 9.7 Hz, CH_2F), 5.81 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.40 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

^{19}F NMR (CDCl_3) δ : -240.3 (t, $J=47.8$ Hz).

20-Epi-YI-2b (マイナー生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.55 (3 H, s, H-18), 0.86 (3 H, d, $J=6.5$ Hz, H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 2.17 (1 H, dd, $J=14.0$, 4.0 Hz, H-4), 2.27 (1 H, br. t, $J=\sim 11$ Hz, H-10), 2.57 (1 H, d, $J=1.8$ Hz, OH), 2.79 (1 H, m, H-9), 2.84 (1 H, m, H-4), 2.89 (1 H, dd, $J=13.2$, 5.0 Hz, H-10), 3.76 (1 H, m, H-1), 3.95 (1 H, m, H-3), 4.70, 4.76 (each 1 H, dd, $J=47.6$, 9.5 Hz, CH_2F), 5.86 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.29 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

^{19}F NMR (CDCl_3) δ : -240.2 (t, $J=47.6$ Hz).

(実施例23) (20S)-1 α , 2 β , 25-トリヒドロキシ-2 α -メチル-19-ノルビタミンD₃ (化合物20-Epi-YI-3a)、および、(20S)-1 α , 2 α , 25-トリヒドロキシ-2 β -メチル-19-ノルビタミンD₃ (化合物20-Epi-YI-3b)
5)



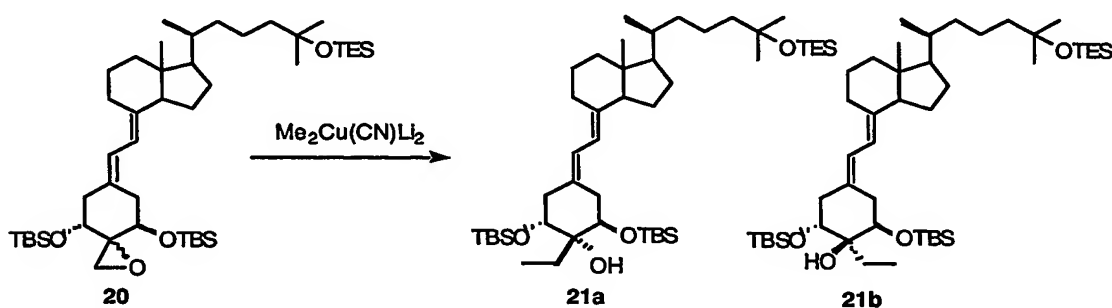
エポキシ体である化合物20-Epi-YI-1aと20-Epi-YI-1b の混合物 (23.0 mg, 0.053 mmol, 20-Epi-YI-1a : 20-Epi-YI-1b = 約3 : 1) の無水テトラヒドロフラン (0.25 mL) 溶液に、リチウムアルミニウムヒドリド (2 mg, 0.053 mmol) を加え室温にて7時間攪拌した。反応2時間後および6時間後に、それぞれ2 mgのリチウムアルミニウムヒドリドを追加した。反応混合物に酒石酸ナトリウムカリウム水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 g、60% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物20-Epi-YI-3aと
10 20-Epi-YI-3b の混合物 (15.5 mg, 67%、比率は不明) を得た。

20-Epi-YI-3aと20-Epi-YI-3bを含む混合物をHPLC (YMC-Pack ODS-AM SH-342-5, 150 x 20 mm, 20%水/メタノール) にて分離精製し、化合物20-Epi-YI-3a (6.3 mg) を得た。化合物20-Epi-YI-3bは純粋な化合物として単離することができなかった。

20 20-Epi-YI-3a (主生成物) : ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.54 (3 H, s, H-18), 0.86 (3 H, d, J=6.5 Hz, H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 1.27 (3 H, s, 2-Me), 2.07 (1 H, m, H-10), 2.36 (1 H, dd, J=14.4, 4.6 Hz, H-4), 2.54 (2 H, m, H-4, OH), 2.79 (1 H, m, H-9), 2.94 (1 H, dd, J=13.5, 4.4 Hz),

3.74 (2 H, m, H-1, 3), 5.85 (1 H, d, $J=11.3$ Hz, H-7), 6.30 (1 H, d, $J=11.3$ Hz, H-6).

- (実施例24) (20S)-1 α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2 β -ヒドロキシ-2 α -エチル-および(20S)-1 α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2 α -ヒドロキシ-2 β -エチル-25-[(トリエチルシリル)オキシ]-19-ノルビタミンD₃ *t*-ブチルジメチルシリルエーテル (化合物21a, 21b)

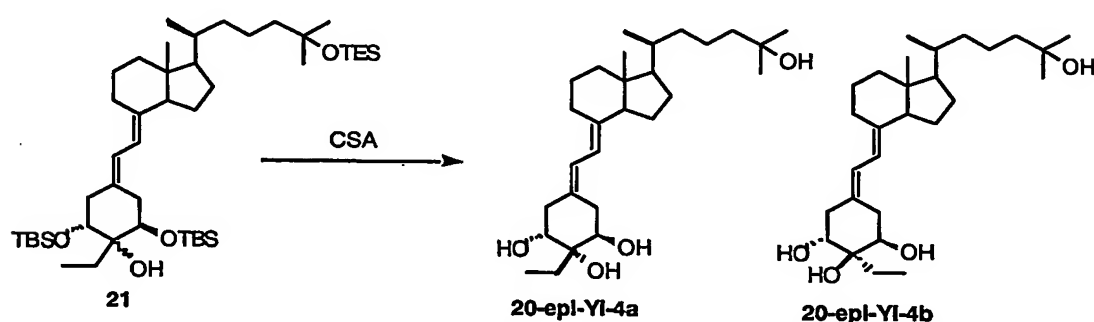


- 40℃に冷却したシアン化銅 (I) (101.9 mg, 1.138 mmol) の無水ジエチルエーテル(1 ml) 懸濁液に、メチルリチウム(2.0 ml, 2.280 mmol, 1.14 Mヘキサン溶液)をゆっくり加えた。-40℃にて30分撹拌した後、エポキシ体である化合物20 (110.3 mg, 0.142 mmol, 本実施例では約3 : 1の混合物を使用)の無水ジエチルエーテル(1.5 ml)溶液をゆっくり加えた。反応混合物は-40℃にて1時間撹拌した後、0℃まで徐々に温度を上昇させ、更に2時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10 g、2%酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、化合物21を二種の立体異性体の混合物 (98.5 mg, 87%) として得た。この混合物を構成する異性体の比率は21a : 21b =約3 : 1であった。

- 21: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.06, 0.07, 0.09, 0.10 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.54 (3 H, s, H-18), 0.56 (6 H, q, $J=7.9$ Hz, Si- CH_2 x 3), 0.84, 0.91 (each 9 H, s, Si-*t*Bu x 2, overlapped with H-21), 0.94 (9 H, t, $J=7.9$ Hz, Si- CH_2CH_3 x 3, overlapped with CH_2CH_3), 1.19 (6 H, s, H-26, 27), 2.80 (1 H, m, H-9), 3.78, 3.92 (ca. 3 : 1) (1 H, m, H-3), 3.70,

3.95 (ca. 1 : 3) (1 H, m, H-1), 5.79 (1 H, d, J=11.3 Hz, H-7), 6.10, 6.16 (ca. 1 : 3) (1 H, d, J=11.3 Hz, H-6).

- (実施例25) (20S)-1 α , 2 β , 25-トリヒドロキシ-2 α -エチル-19-ノルピタ
 5 ミンD₃ (化合物20-epi-YI-4a) および(20S)-1 α , 2 α , 25-トリヒドロキシ-2 β -
 エチル-19-ノルピタミンD₃ (化合物20-epi-YI-4b)



- 化合物21 (98.5 mg, 0.124 mmol, 21a : 21b = 約3 : 1の混合物)の無水メ
 10 タノール (2 ml) 溶液に、カンファースルホン酸(173.5 mg, 0.747 mmol)を
 加え室温にて6時間攪拌した。反応混合物に5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加
 え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネ
 シウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(6
 15 g, 50%酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、化合物20-epi-YI-4aおよび20-epi-
 YI-4bを約3 : 1の割合で含む混合物 (45.0 mg, 81%) を得た。

化合物20-epi-YI-4aおよび20-epi-YI-4bを約3 : 1の割合で含む混合物を
 HPLC (YMC-Pack ODS-AM SH-342-5, 20%水/メタノール, 8ml / min)にて分離精
 製し、化合物20-epi-YI-4a (27.4 mg)および化合物20-epi-YI-4b (7.3 mg) を
 得た。

- 20 20-epi-YI-4a: ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.53 (3 H, s, H-18), 0.85 (3 H, d, J=6.5 Hz, H-21), 0.98 (3 H, t, J=7.5 Hz, CH₂CH₃), 1.21 (6 H, s, H-26, 27), 2.25 (1 H, dd, J=13.7, 8.9 Hz, H-10), 2.37 (1 H, dd, J=14.0, 6.2 Hz, H-4), 2.45 (2 H, m, H-4, OH), 2.80 (2 H, m, H-9, 10), 3.85 (2 H, m, H-1, 3), 5.83 (1 H, d, J=11.2 Hz, H-7), 6.31 (1 H, d, J=11.2 Hz, H-

6).

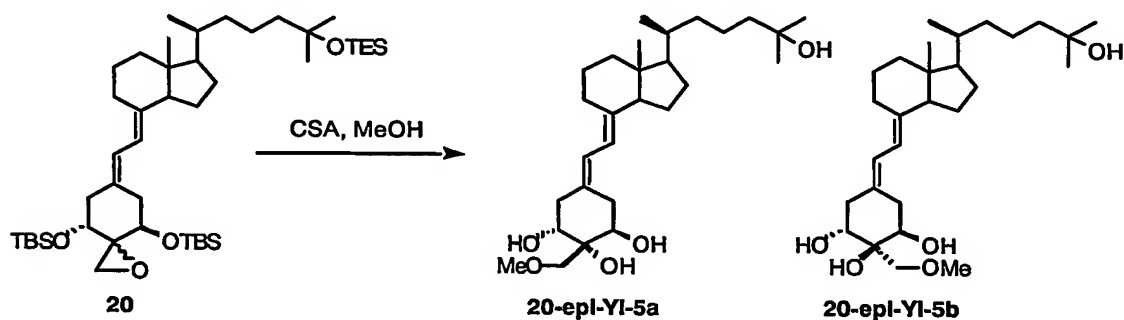
UV λ_{\max} (EtOH): 244, 252, 261 nm.

20-epi-YI-4b: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.55 (3 H, s, H-18), 0.85 (3 H, d, $J=6.5$ Hz, H-21), 0.99 (3 H, t, $J=7.5$ Hz, CH_2CH_3), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 2.18 (1 H, dd, $J=13.8, 6.6$ Hz, H-4), 2.45 (1 H, dd, $J=13.6, 8.5$ Hz, H-10), 2.62 (1 H, dd, $J=13.6, 4.3$ Hz, H-10), 2.71 (1 H, dd, $J=13.8, 3.4$ Hz, H-4), 2.80 (1 H, m, H-9), 3.74 (1 H, dd, $J=8.5, 4.3$ Hz, H-1), 3.88 (1 H, dd, $J=6.6, 3.4$ Hz, H-3), 5.84 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.31 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

10 UV λ_{\max} (EtOH): 244, 252, 261 nm.

(実施例26) (20S)-1 α , 2 β , 25-トリヒドロキシ-2 α -メトキシメチル-19-ノルピタミンD₃ (化合物20-epi-YI-5a) および (20S)-1 α , 2 α , 25-トリヒドロキシ-2 β -メトキシメチル-19-ノルピタミンD₃ (化合物20-epi-YI-5b)

15



化合物20 (10.4 mg, 0.013 mmol, 20a:20b=約 3 : 1の混合物) の無水メタノール (0.5 ml) 溶液にカンファースルホン酸 (18.7 mg, 0.080 mmol) を加え、0℃で1時間、室温にて4時間攪拌した。反応混合物に5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g, 70%酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物20-epi-YI-5a および20-epi-YI-5bを約3 : 1の割合で含む混合物 (5.0 mg, 81%) を得た。化合物20-epi-YI-5aおよび20-epi-YI-5bを約3 : 1の割合で含む混合物をHPLC (

YMC-Pack ODS-AM SH-342-5, 150 x 20 mm, 15%水/メタノール) にて分離精製し、化合物20-*epi*-YI-5a (2.0 mg) および20-*epi*-YI-5b (0.8 mg) を得た。

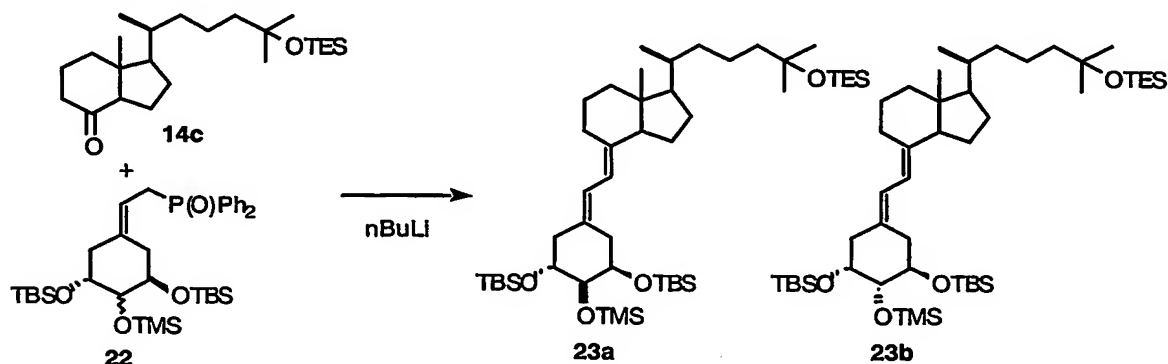
20-*epi*-YI-5a: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.53 (3 H, s, H-18), 0.85 (3 H, d, $J=6.5$ Hz, H-21), 1.21 (6 H, s, H-26, 27), 2.41 (2 H, m, H-4, OH), 2.53 (1 H, dd, $J=14.1, 5.6$ Hz, H-10), 2.68 (2 H, m, H-10, OH), 2.80 (1 H, m, H-9), 2.94 (1 H, s, OH), 3.44 (3 H, s, OMe), 3.69, 3.74 (each 1 H, d, $J=9.5$ Hz, OCH_2O), 3.89 (2 H, m, H-1, 3), 5.82 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.39 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

UV λ_{max} (EtOH): 244, 252, 261 nm.

20-*epi*-YI-5b: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.55 (3 H, s, H-18), 0.85 (3 H, d, $J=6.4$ Hz, H-21), 1.21 (6 H, s, H-26, 27), 2.12 (1 H, dd, $J=13.9, 3.4$ Hz, H-4), 2.21 (1 H, br. t, $J=\sim 12$ Hz, H-10), 2.77~2.89 (4 H, m, H-4, 9, 10), 2.89 (1 H, s, OH), 3.43 (3 H, s, OMe), 3.65, 3.77 (each 1 H, d, $J=9.5$ Hz, OCH_2O), 3.79 (1 H, m, H-1), 3.84 (1 H, m, H-3), 5.88 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.27 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

UV λ_{max} (EtOH): 244, 252, 261 nm.

(実施例27) (20*S*)-1 α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2 α -[(トリメチルシリル)オキシ]-および(20*S*)-1 α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2 β -[(トリメチルシリル)オキシ]-25-[(トリエチルシリル)オキシ]-19-ノルピタミンD₃ *t*-ブチルジメチルシリルエーテル (化合物23a, 23b)



-78℃に冷却した化合物22 (435.2 mg, 0.660 mmol, 22a : 22b = 約2 : 1の

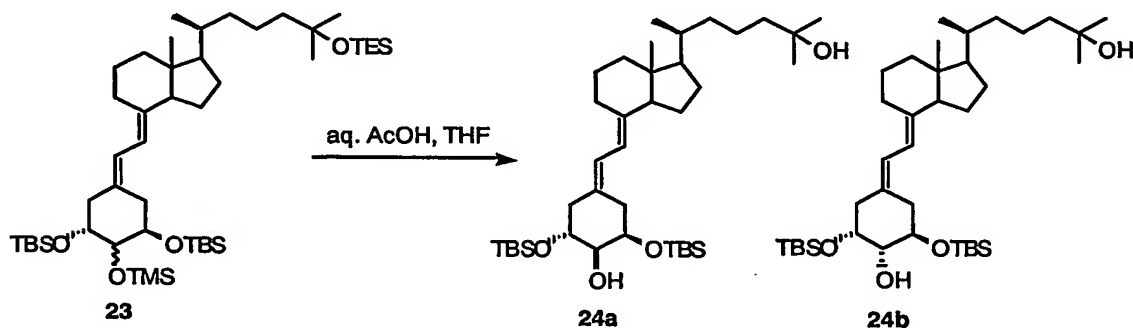
- 混合物)の無水テトラヒドロフラン(5 ml)溶液に、*n*-ブチルリチウム(412 μ l, 0.660 mmol, 1.6 Mヘキサン溶液)を加え15分攪拌後、グランドマンケトン体である化合物14c (173.8 mg, 0.440 mmol)の無水テトラヒドロフラン (3 ml)溶液を加えた。-78℃で2時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液
- 5 を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20 g, 2%酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、化合物23 (243.4 mg, 66%)を二種の立体異性体の混合物として得た。この混合物を構成する異性体23aおよび23bの比率は約3 : 2であった。5%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より未反応
- 10 の化合物14c (30.0 mg, 17%) および5%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物22 (157.6 mg) を回収した。

混合物のNMRデータ

- 23a (主生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.04, 0.055, 0.058, 0.063 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.12 (9 H, Si-Me x 3), 0.54 (3 H, s, H-18), 0.56
- 15 (6 H, q, $J=7.9$ Hz, SiCH_2 x 3), 0.85 (3 H, d, $J=6.5$ Hz, H-21), 0.87, 0.88 (each 9 H, s, Si-*t*Bu x 2), 0.94 (9 H, t, $J=7.9$ Hz, SiCH_2CH_3 x 3), 1.19 (6 H, s, H-26, 27), 2.30 (1 H, m), 2.50 (2 H, m), 2.79 (1 H, m, H-9), 3.54 (1 H, m, H-2), 3.80 (1 H, m, H-3), 3.88 (1 H, m, H-1), 5.81 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 6.10 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).
- 20 23b (マイナー生成物) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.04, 0.06 (each 3 H, s, Si-Me x 2), 0.07 (6 H, s, Si-Me x 2), 0.12 (9 H, Si-Me x 3), 0.53 (3 H, s, H-18), 0.56 (6 H, q, $J=7.8$ Hz, SiCH_2 x 3), 0.84 (3 H, d, $J=6.6$ Hz, H-21), 0.86, 0.89 (each 9 H, s, Si-*t*Bu x 2), 0.94 (9 H, t, $J=7.8$ Hz, SiCH_2CH_3 x 3), 1.19 (6 H, s, H-26, 27), 2.10 (1 H, m), 2.44 (2 H,
- 25 m), 2.79 (1 H, m, H-9), 3.60 (1 H, m, H-2), 3.80 (1 H, dd, $J=8.7$, 4.5 Hz, H-1), 3.94 (1 H, m, H-3), 5.79 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.13 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

(実施例28) (20S)-1 α -(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-2 α , 25-ジヒド

ロキシ-および(20S)-1 α -(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-2 β , 25-ジヒドロ
キシ-19-ノルビタミンD₃ *t*-ブチルジメチルシリルエーテル (化合物24a, 24b)

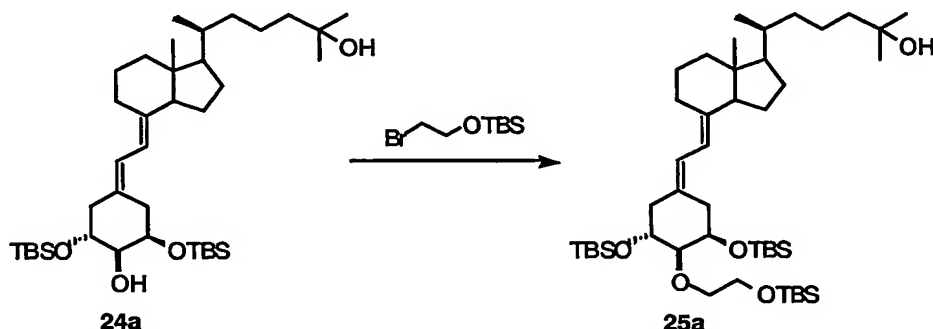


化合物23 (182.5 mg, 0.218 mmol、23a : 23b =約3: 2の混合物) をテトラ
5 ヒドロフランと酢酸と水との混合物 (9.5 ml, 8 : 8 : 1, v/v/v) に溶解し、
0℃で2時間、室温で2.5時間攪拌した。反応混合液は酢酸エチルにて希釈し、
5%炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水にて洗浄した。有機層は無水
硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト
グラフィー (10 g、2%酢酸エチル／ヘキサン) にて精製し、化合物24a (39.1
10 mg, 28%) および化合物24b (26.0 mg, 18%) を得た。合計収率は46%であった
。

24a: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.067, 0.077, 0.083, 0.10 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.54 (3 H, s, H-18), 0.86 (3 H, d, $J=6.6$ Hz, H-21), 0.87, 0.88 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 2.27 (1 H, d, $J=3.2$ Hz, OH), 2.31 (1 H, dd, $J=12.6, 3.7$ Hz), 2.48 (2 H, m), 2.79 (1H, m, H-9), 3.51(1 H, m, H-2), 3.91, (1 H, m, H-3), 4.00 (1 H, m, H-1), 5.80 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 6.15 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).

24b: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.06, 0.07, 0.08, 0.10 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.53 (3 H, s, H-18), 0.86, 0.90 (each 9 H, s, Si-tBu x 2, overlapped with H-21), 1.21 (6 H, s, H-26, 27), 2.18 (1 H, dd, $J=13.0$, 4.5 Hz), 2.39 (3 H, m), 2.80 (1H, m, H-9), 3.59 (1 H, m, H-2), 4.00 (2 H, m, H-1, 3), 5.80 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.18 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

(実施例29) (20S)-1 α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2 α -{2-[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-エトキシ}-25-ヒドロキシ-19-ノルピタミンD₃
t-ブチルジメチルシリルエーテル (化合物25a)



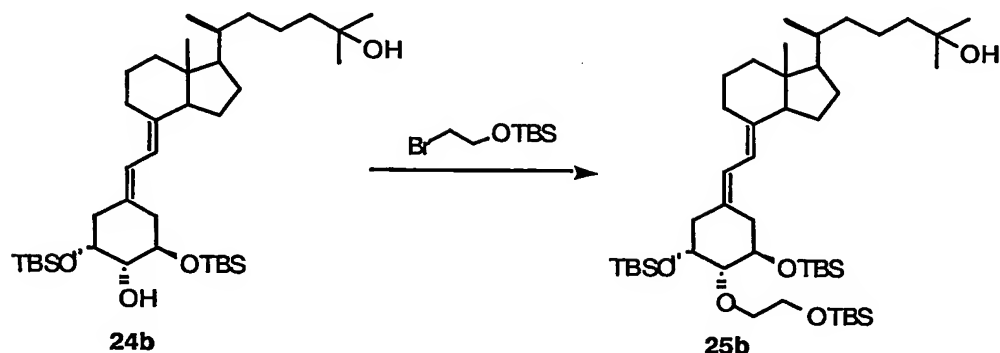
5

0℃に冷却した化合物24a (17.0 mg, 0.026 mmol) の無水ジメチルホルムアミド
 およびテトラヒドロフランの混合溶液 (9 : 1, 1 ml, v/v) に、水素化ナトリ
 ウム (31.4 mg, 0.786 mmol, 60%パラフィンリキッド) および(2-プロモエト
 キシ)-*t*-ブチルジメチルシリラン (27 μ l, 0.126 mmol) を加え激しく攪拌し
 10 た。22時間後、反応液に氷水を加え、酢酸エチルおよびヘキサン混合液 (1:1,
 v/v) にて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム
 乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g, 7%
 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物25a (15.4 mg, 73%) を得、20%酢
 酸エチル/ヘキサン溶出部より未反応原料である化合物24a (2.8 mg, 16%) を
 15 回収した。

25a: ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.04~0.08 (18 H, Si-Me x 6), 0.54 (3 H, s,
 H-18), 0.87, 0.89, 0.91 (each 9 H, s, Si-tBu x 3 overlapped with H-
 21), 1.21 (6 H, s, H-26, 27), 2.79 (1 H, m, H-9), 3.21 (1 H, m, H-2),
 3.7~3.9 (4 H, m, OCH₂CH₂O), 3.96 (1 H, m, H-3), 4.14 (1 H, m, H-1),
 20 5.81 (1 H, d, J=11.2 Hz, H-7), 6.15 (1 H, d, J=11.2 Hz, H-6).

(実施例30) (20S)-1 α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2 β -{2-[(*t*-
 ブチルジメチルシリル)オキシ]-エトキシ}-25-ヒドロキシ-19-ノルピタミンD₃

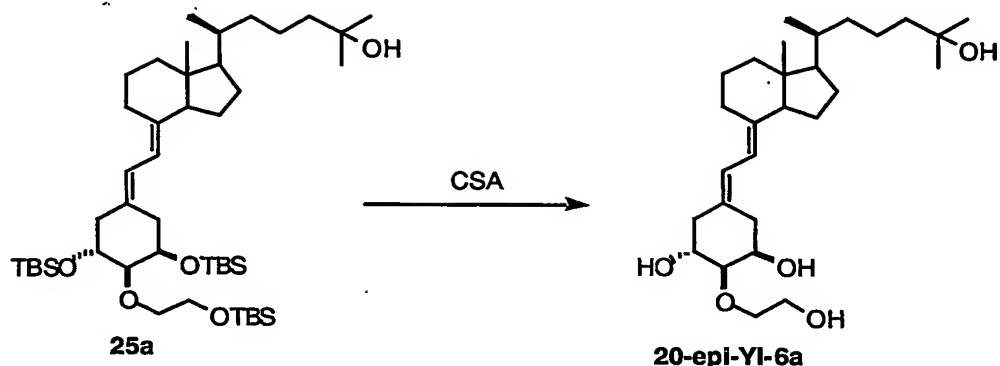
t-ブチルジメチルシリルエーテル (化合物25b)



0℃に冷却した化合物24b (15.3 mg, 0.024 mmol) の無水ジメチルホルムアミド (1 ml) に、水素化ナトリウム (18.9 mg, 0.471 mmol, 60%パラフィンリキッド) および(2-プロモエトキシ)-t-ブチルジメチルシラン (20 μ l, 0.093 mmol) を加え激しく攪拌した。22時間後、反応液に氷水を加え、酢酸エチルおよびヘキサン混合液 (1:1, v/v) にて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g、7%酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物25b (12.0 mg, 63%) を得、20%酢酸エチル/ヘキサン溶出部より未反応原料である化合物24b (3.4 mg, 22%) を回収した。

25b: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.05~0.07 (18 H, Si-Me x 6), 0.53 (3 H, s, H-18), 0.86, 0.88, 0.89 (each 9 H, s, Si-tBu x 3, overlapped with H-21), 1.21 (6 H, s, H-26, 27), 2.13 (1 H, dd, $J=12.8, 4.0$ Hz, H-10), 2.35 (2 H, m, H-4), 2.46 (1 H, m, H-10), 2.80 (1 H, m, H-9), 3.28 (1 H, m, H-2), 3.61 (1 H, m), 3.73 (2 H, m), 3.83 (1 H, m), 3.96 (1 H, dd, $J=8.8, 4.3$ Hz, H-1), 4.04 (1 H, m, H-3), 5.79 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 6.14 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).

(実施例31) (20S)-1 α , 25-ジヒドロキシ-2 α -(2-ヒドロキシ-エトキシ)-19-ノルピタミンD₃ (化合物20-epi-YI-6a)



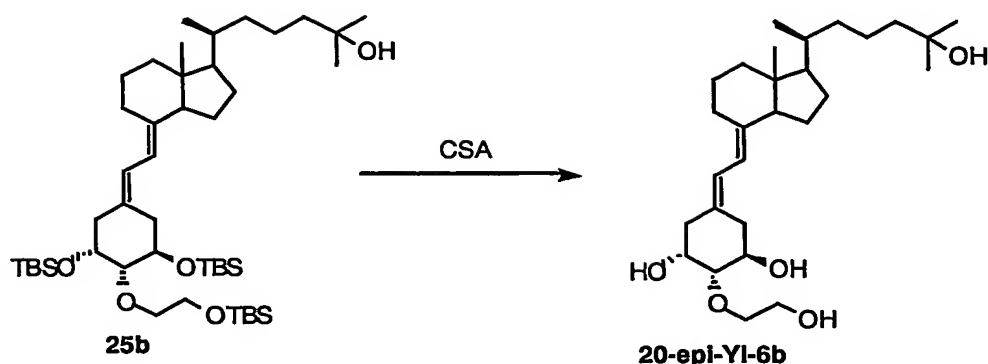
化合物25a (15.4 mg, 0.019 mmol) の無水メタノール (0.5 ml) 溶液にカンファースルホン酸 (26.6 mg, 0.114 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物に5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。

- 5 有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 g, 2%メタノール/酢酸エチル) にて精製し、続いてHPLC (YMC-Pack ODS-AM SH-342-5, 150 x 20 mm, 20%水/メタノール, 8ml/min) にて精製し、化合物20-epi-YI-6a (6.4 mg, 72%) を得た。

- 10 20-epi-YI-6a: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.55 (3 H, s, H-18), 0.85 (3 H, d, $J=6.5$ Hz, H-21), 1.21 (6 H, s, H-26, 27), 2.19 (2 H, m, H-4, 10), 2.33, 2.41, 2.56 (each 1 H, br. s, OH x 3), 2.63 (1 H, dd, $J=13.2, 4.3$ Hz, H-4), 2.80 (1 H, m, H-9), 2.84 (1 H, dd, $J=14.4, 5.4$ Hz, H-10), 3.37 (1 H, dd, $J=7.8, 2.8$ Hz, H-2), 3.72~3.83 (4 H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.96 (1 H, m, H-3), 4.14 (1 H, m, H-1), 5.83 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.34 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).
- 15

UV λ_{max} (EtOH): 243, 252, 261 nm.

- (実施例32) (20S)-1 α , 25-ジヒドロキシ-2 β -(2-ヒドロキシ-エトキシ)-
20 19-ノルビタミンD₃ (化合物20-epi-YI-6b)

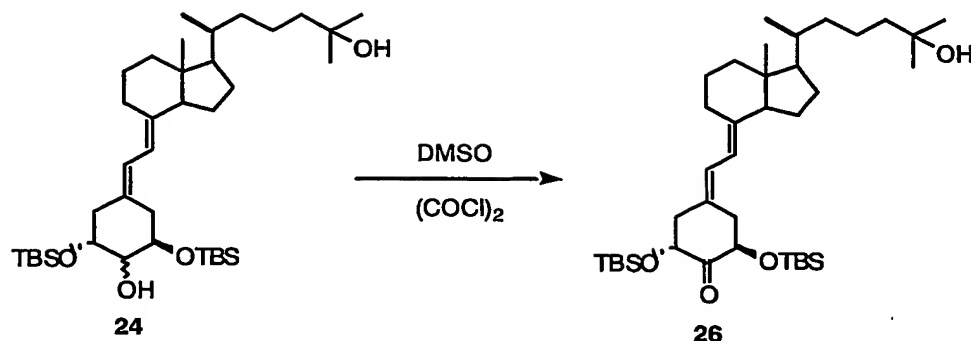


化合物25b (12.0 mg, 0.015 mmol) の無水メタノール (0.5 ml) 溶液に、カンファースルホン酸 (20.7 mg, 0.089 mmol) を加え、室温にて2時間撹拌した。反応混合物に5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。
 5。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 g、2%メタノール/酢酸エチル) にて精製し、続いてHPLC (YMC-Pack ODS-AM SH-342-5, 150 x 20 mm, 20%水/メタノール, 8ml / min) にて精製し、化合物20-epi-YI-6b (5.6 mg, 81%) を得た。

10 20-epi-YI-6b: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.54 (3 H, s, H-18), 0.85 (3 H, d, $J=6.5$ Hz, H-21), 1.21 (6 H, s, H-26, 27), 2.35 (1 H, br. d, $J=14.2$ Hz, H-4), 2.48 (1 H, dm, $J=14.2$ Hz, H-4), 2.79 (1 H, m, H-9), 3.09 (1 H, dd, $J=13.5, 3.7$ Hz, H-10), 3.29 (1 H, dd, $J=8.7, 2.7$ Hz, H-2), 3.67 (1 H, m), 3.76~3.89 (4 H, m, H-1, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.17 (1 H, m, H-3), 5.84 (1
 15 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.28 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

UV λ_{max} (EtOH): 243, 252, 261 nm.

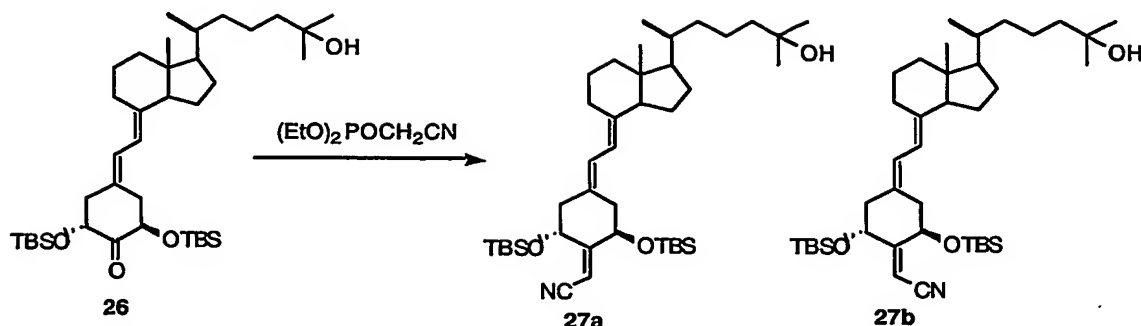
(実施例33) (20S)-1 α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2-オキソ-25-ヒドロキシ-19-ノルビタミンD₃ *t*-ブチルジメチルシリルエーテル (化合物
 20 26)



-78℃に冷却した二塩化オキサリル (18 μ l, 0.206 mmol) の無水塩化メチレン (1 ml) 溶液に、ジメチルスルホキシド (29 μ l, 0.414 mmol) の無水塩化メチレン (0.2 ml) 溶液を加え、5分間攪拌した。この冷却攪拌溶液に化合物
 5 24 (61.0 mg, 0.094 mmol, 24a : 24b =約3 : 2の異性体の混合物) の無水塩化メチレン (1.2 ml) 溶液を加えた。-78℃で15分間攪拌した後、トリエチルアミン (131 μ l, 0.940 mmol) を加え、-78℃で30分、0℃で10分攪拌した。反応液を氷水に投入し、塩化メチレンにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g, 20%酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物26 (
 10 52.0 mg, 86%) を単一化合物として得た。

26: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.055, 0.065, 0.069, 0.10 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.55 (3 H, s, H-18), 0.87, 0.89 (each 9 H, s, Si-tBu x 2, overlapped with H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 2.45 (1 H, dd, $J=13.5$, 8.7 Hz), 2.52 (1 H, dd, $J=14.2$, 4.1 Hz), 2.66 (1 H, dd, $J=13.5$, 5.5 Hz), 2.72 (1 H, dd, $J=14.2$, 6.3 Hz), 2.83 (1 H, m, H-9), 4.35 (1 H, dd, $J=6.3$, 4.1 Hz), 4.55 (1 H, dd, $J=8.7$, 5.5 Hz), 5.81 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.35 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).
 15

20 (実施例34) (20S)-1 α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2-シアノメチレン-25-ヒドロキシ-19-ノルピタミンD₃ *t*-ブチルジメチルシリルエーテルのE-異性体およびZ-異性体 (化合物27a, 27b)



-40℃に冷却したジエチルシアノメチルホスホナート (24 μl , 0.148 mmol)
 の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液に、n-ブチルリチウム (95 μl , 0.151
 mmol, 1.58 Mヘキサン溶液) を加え15分攪拌した後、化合物26 (48.7 mg,
 5 0.075 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1.2 ml) 溶液をゆっくり加えた。-
 40℃で1.5時間攪拌した後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え
 、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシ
 ウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g,
 10%酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物27 (50.0 mg, 99%) を二種の
 10 立体異性体の混合物として得た。この混合物を構成する異性体27a (E-異性体
) および異性体27b (Z-異性体) の比率は約1 : 1であった。

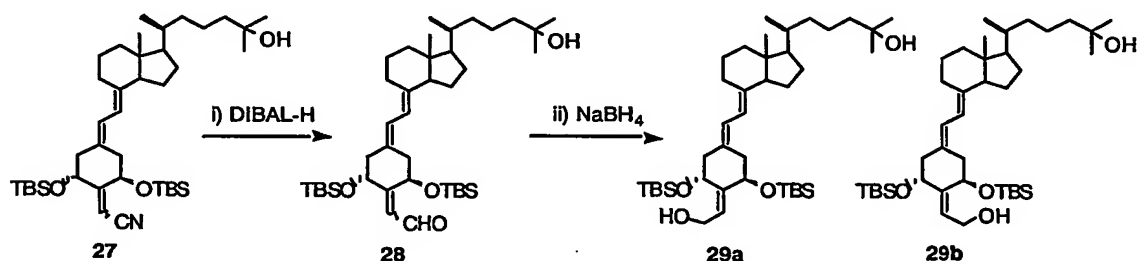
混合物のNMRデータ

27a: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.054, 0.067, 0.099, 0.121 (each 3 H, s, Si-
 Me x 4), 0.55 (3 H, s, H-18), 0.83, 0.92 (each 9 H, s, Si-tBu x 2),
 15 0.86 (3 H, d, $J=6.5$ Hz, H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 2.80 (1 H, m,
 H-9), 3.12 (1 H, m, H-10), 4.46 (1 H, m, H-1), 4.99 (1 H, t, $J=2.8$ Hz,
 H-3), 5.47 (1 H, d, $J=1.8$ Hz, $\text{C}=\text{CHCN}$), 5.82 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7),
 6.19 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).

27b: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.063, 0.075, 0.112, 0.132 (each 3 H, s, Si-
 20 Me x 4), 0.54 (3 H, s, H-18), 0.83, 0.92 (each 9 H, s, Si-tBu x 2),
 0.86 (3 H, d, $J=6.5$ Hz, H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 2.80 (1 H, m,
 H-9), 2.99 (1 H, m, H-10), 4.57 (1 H, m, H-3), 5.04 (1 H, t, $J=2.8$ Hz,
 H-1), 5.47 (1 H, d, $J=1.8$ Hz, $\text{C}=\text{CHCN}$), 5.79 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7),

6.32 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6, 7).

(実施例35) (20S)-1 α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2-[2-(ヒドロキシ)-エチリデン]-25-ヒドロキシ-19-ノルピタミンD₃ *t*-ブチルジメチルシリルエーテルのE-異性体およびZ-異性体 (化合物29a, 29b)



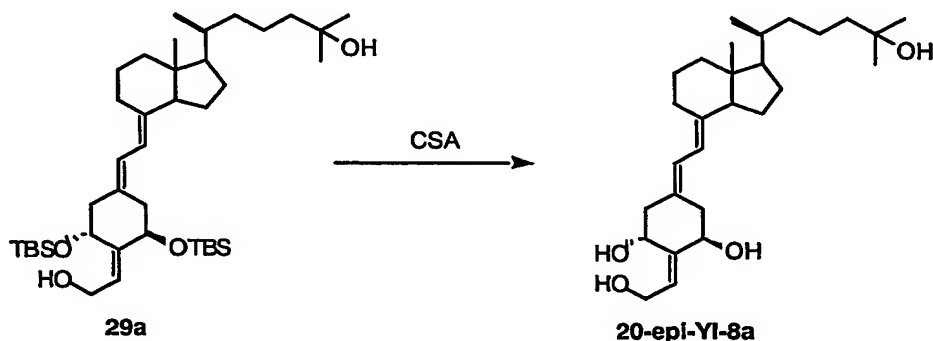
-78℃に冷却した化合物27 (20.0 mg, 0.030 mmol, 27a : 27b = 約1 : 1の混合物) の無水トルエン (1 ml) 溶液に、水素化-*iso*-ブチルアルミニウム (60 μ l, 0.060 mmol, 1.0 Mヘキサン溶液) を加えた。3時間後に-20℃に反応温度を上げた。1時間攪拌後、水素化-*iso*-ブチルアルミニウム (30 μ l, 0.030 mmol, 1.0 Mヘキサン溶液) を追加し、更に、5.5時間攪拌した。還元剤を酒石酸ナトリウムカリウム水溶液により分解した後、反応混合物を氷水に移し、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をエタノール (1 ml) で溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (1.1 mg, 0.030 mmol) を加え0℃にて1時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (4 g, 15%酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物29a (5.5 mg) および化合物29b (5.0 mg) を得た。合計収率は52%であった。尚、未反応原料である化合物27 (7.5 mg, 38%) を回収した。

29a: ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.02, 0.07, 0.08 (3 H, 3 H, 6 H, s, Si-Me x 4), 0.55 (3 H, s, H-18), 0.85, 0.92 (each 9 H, s, Si-tBu x 2, overlapped with H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 2.29 (2 H, m, H-4), 2.79 (1 H, m, H-9), 2.88 (1 H, dd, $J=12.7, 4.3$ Hz, H-10), 4.19 (1 H,

dd, $J=12.7, 6.8$ Hz, CH_2OH), 4.31 (1 H, dd, $J=12.7, 6.7$ Hz, CH_2OH), 4.37 (1 H, dd, $J=9.7, 4.3$ Hz, H-1), 4.81 (1 H, t, $J=3.8$ Hz, H-3), 5.72 (1 H, t, $J=6.8$ Hz, $\text{C}=\text{CH}$), 5.85 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.15 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

- 5 29b: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.01, 0.07, 0.08, 0.09 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.54 (3 H, s, H-18), 0.83, 0.93 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 0.85 (3 H, d, $J=6.5$ Hz, H-21), 1.22 (6 H, s, H-26, 27), 2.14 (1 H, br. t, $J=\sim 11.5$ Hz, H-4), 2.55 (1 H, dd, $J=12.3, 5.0$ Hz, H-4), 2.82 (2 H, m, H-9, 10), 4.22 (1 H, dd, $J=12.3, 7.1$ Hz, CH_2OH), 4.30 (each 1 H, dd, $J=12.7, 7.6$ Hz, CH_2OH), 4.47 (1 H, m, H-3), 4.86 (1 H, t, $J=3.1$ Hz, H-1), 5.72 (1 H, m, $\text{C}=\text{CH}$), 5.81 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 6.25 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).
- 10

- (実施例36) (20S)-1 α ,25-ジヒドロキシ-2-[2-(ヒドロキシ)-エチリデン]-19-ノルビタミンD₃ (E-異性体) (化合物20-epi-YI-8a)
- 15



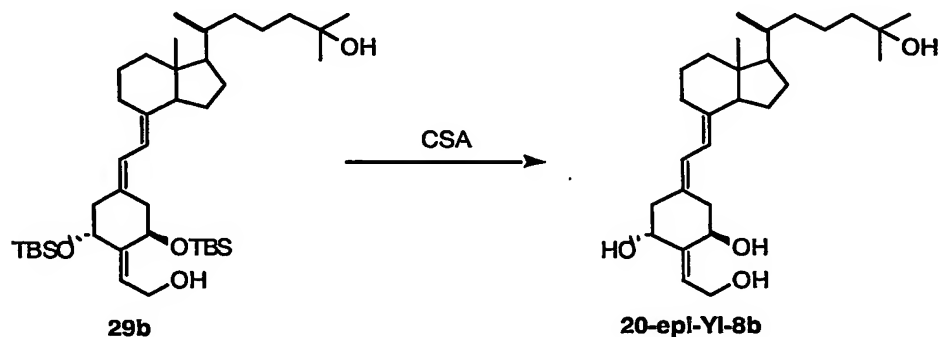
- 化合物29a (11.0 mg, 0.016 mmol) の無水メタノール (0.5 ml) 溶液に、カンファースルホン酸 (11.4 mg, 0.049 mmol) を加え室温にて2時間攪拌した。反応混合物に5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。
- 20 有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 g, 3%メタノール/酢酸エチル) にて精製し、化合物20-epi-YI-8a (6.4 mg, 88%) を得た。

20-epi-YI-8a: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.54 (3 H, s, H-18), 0.86 (3 H, d,

J=6.5 Hz, H-21), 1.21 (6 H, s, H-26, 27), 2.42 (2 H, m, H-4), 2.81 (1 H, m, H-9), 3.15 (1 H, d, J=12.8, 4.9 Hz, H-10), 4.15 (1 H, dd, J=12.4, 5.9 Hz, CH_2OH), 4.39 (2 H, m, H-1, CH_2OH), 4.84 (1 H, m, H-3), 5.80 (1 H, m, C=CH), 5.88 (1 H, d, J=11.1 Hz, H-7), 6.29 (1 H, d, J=11.1 Hz, H-6).

UV λ_{max} (EtOH): 246, 254, 263 nm.

(実施例37) (20S)-1 α , 25-ジヒドロキシ-2-[2-(ヒドロキシ)-エチリデン]-19-ノルビタミンD, (Z-異性体) (化合物20-epi-YI-8b)



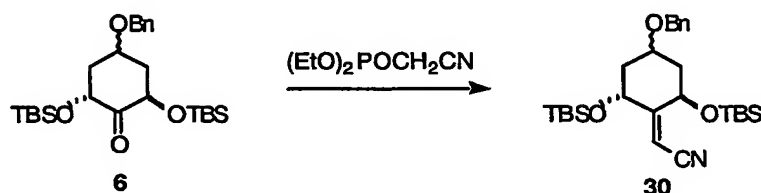
10

化合物29b (11.0 mg, 0.016 mmol) の無水メタノール (0.5 ml) 溶液に、
 ンファースルホン酸 (11.4 mg, 0.049 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した
 。反応混合物に5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した
 。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した
 15 。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 g、3%メタノール／酢酸エ
 チル) にて精製し、化合物20-*epi*-YI-8b (4.8 mg, 66%) を得た。

20-epi-YI-8b: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.55 (3 H, s, H-18), 0.85 (3 H, d, $J=6.5$ Hz, H-21), 1.21 (6 H, s, H-26, 27), 2.21 (1 H, br. t. $J=\sim 13$ Hz, H-4), 2.33 (1 H, dm, H-10), 2.70 (1 H, d, $J=12.8, 4.7$ Hz, H-4), 2.82 (2 H, m, H-9, 10), 4.24 (1 H, dd, $J=12.6, 6.4$ Hz, CH_2OH), 4.38 (1 H, dd, $J=12.6, 7.4$ Hz, CH_2OH), 4.46 (1 H, m, H-3), 4.87 (1 H, t, $J=4.2$ Hz, H-1), 5.83 (2 H, m, H-7, $\text{C}=\text{CH}$), 6.40 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).

UV λ_{max} (EtOH): 246, 254, 263 nm.

(実施例38) (aS*, 2R, 6R)-および(aR*, 2R, 6R)-{[4-ベンジルオキシ-2, 6-ビス-[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-シクロヘキシリデン}-アセトニトリル (化合物30)



5

-78℃に冷却したジエチルシアノメチルホスホナート (112 μ l, 0.69 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) に*n*-ブチルリチウム (493 μ l, 0.69 mmol, 1.4 Mヘキサン溶液) を加え15分間攪拌した。本溶液に実施例4で得られた化合物6 (160 mg, 0.345 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1.2 ml) 溶液をゆっ

10 くり加えた。反応温度を0℃に上昇させた後、1.5時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水を加えて反応を停止させた後、反応混合物に氷水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒留去した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g, 2%酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物30 (162 mg, 96%) を二種の立体異

15 性体の混合物として得た。この混合物を構成する異性体の比率は約1 : 2であったが、aS*, 2R, 6R体とaR*, 2R, 6R 体のいずれが主生成物かは判断できなかった。

混合物のNMRデータ

30a (マイナー生成物、低極性異性体) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.05, 0.06, 0.08, 0.11 (each 3 H, Si-Me x 4), 0.85, 0.91 (each 9 H, s, Si-*t*Bu x 2), 1.32~1.48 (2 H, m), 2.28 (1 H, m), 2.39 (1 H, m), 3.96 (1 H, m, H-1), 4.54 (2 H, s, PhCH_2), 4.56 (1 H, m), 4.98 (1 H, m), 5.41 (1 H, d, $J=2.0$ Hz, C=CH), 7.25~7.35 (5 H, m, arom. H).

20

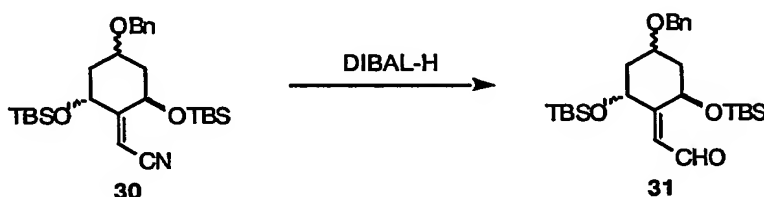
30b (主生成物、高極性異性体) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.07, 0.08, 0.09, 0.11 (each 3 H, Si-Me x 4), 0.84, 0.91 (each 9 H, s, Si-*t*Bu x 2), 1.60~1.73 (2 H, m), 2.22 (2 H, m), 3.85 (1 H, m, H-1), 4.57, 4.61 (each 1

25

H, d, $J=12.1$ Hz, PhCH_2), 4.94~5.00 (2 H, m, H-3, 5), 5.43 (1 H, d, $J=1.5$ Hz, $\text{C}=\text{CH}$), 7.25~7.33 (5 H, m, arom. H).

混合物のMS m/z (%): no M^+ , 403 (47), 91 (100).

- 5 (実施例39) (aS^* , 2R, 6R)-および(aR^* , 2R, 6R)-{[4-ベンジルオキシ-2,6-ビス-[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-シクロヘキシリデン}-アセタルデヒド (化合物31)



- 78℃に冷却した化合物30 (310 mg, 0.635 mmol, 30a : 30b =約1:2の混合物) の無水トルエン (3 ml) 溶液に、水素化ジ-*iso*-ブチルアルミニウム (763 μ l, 0.763 mmol, 1.0 Mトルエン溶液) をゆっくりと加え、1.5時間攪拌した。反応液に飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加え反応を終結させた後、混合物に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (13 g, 5%酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物31 (288.5 mg, 93%) を二種の立体異性体の混合物として得た。この混合物を構成する異性体の比率は約1 : 2であったが、 aS^* , 2R, 6R体と aR^* , 2R, 6R 体のいずれが主生成物かは判断できなかった。

混合物のNMRデータ

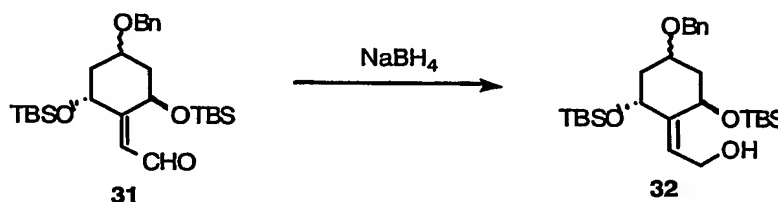
- 20 31a (マイナー生成物、低極性異性体) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.03~0.07 (12 H, Si-Me x 4), 0.85, 0.92 (each 9 H, s, Si-*t*Bu x 2), 1.47 (2 H, m), 2.33, 2.44 (each 1 H, m), 3.97 (1 H, m, H-1), 4.56 (2 H, s, PhCH_2), 4.69 (1 H, ddd, $J=11.8, 5.3, 1.7$ Hz), 5.53 (1 H, m), 6.16 (1 H, dd, $J=7.9, 1.6$ Hz, $\text{C}=\text{CH}$), 7.26~7.36 (5 H, m, arom. H), 10.09 (1 H, d, $J=7.8$ Hz, CHO).

31b (主生成物、高極性異性体) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.03~0.07 (12 H,

Si-Me x 4), 0.88 (18 H, s, Si-tBu x 2), 1.78, 1.90, 2.04, 2.17 (each 1 H, m), 3.93 (1 H, m, H-1), 4.53, 4.58 (each 1 H, d, J=11.8 Hz, PhCH₂), 4.61 (1 H, m), 5.12 (1 H, dd, J=8.9, 4.3 Hz), 5.88 (1 H, d, J=7.7 Hz, C=CH), 7.25~7.36 (5 H, m, arom. H), 10.49 (1 H, d, J=7.7 Hz, CHO).

- 5 混合物のMS m/z (%): no M⁺, 449 (32), 433 (3), 358 (4), 341 (13), 325 (7), 317 (5), 209 (10), 91 (100).

(実施例40) (aS*, 2R, 6R)-および(aR*, 2R, 6R)-[[4-ベンジルオキシ-2, 6-ビス-[(t-ブチルジメチルシリル)オキシ]-シクロヘキシリデン]-エタノール (化合物32)



- 0℃に冷却したアルデヒド体である化合物31 (288 mg, 0.587 mmol, 31a : 31b =約1 : 2の異性体の混合物) のエタノール (1 ml) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (26.6 mg, 0.704 mmol) を加え、1時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウム乾燥、溶媒を留去した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g, 15%酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物32 (283.3 mg, 98%) を二種の立体異性体の混合物として得た。この混合物を構成する異性体の比率は約2 : 1であったが、aS*, 2R, 6R体とaR*, 2R, 6R 体のいずれが主生成物かは判断できなかった。

混合物のNMRデータ

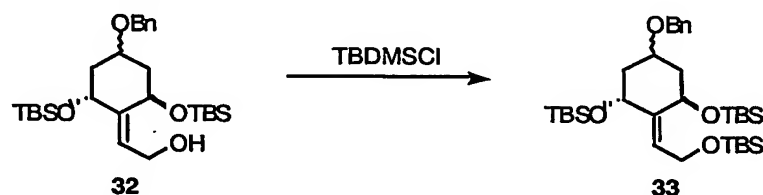
- 32a (主生成物、低極性異性体) : ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.008, 0.04, 0.10, 0.11 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.85, 0.92 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.55 (1 H, m), 1.68 (1 H, q, J=10.8 Hz), 2.08 (1 H, m), 2.20 (1 H, m), 2.94 (1 H, dd, J=10.0, 4.3 Hz, H-1), 3.90 (1 H, tt, J=10.0, 4.3 Hz, H-1), 4.02 (1 H, ddd, J=13.5, 9.2, 7.0 Hz, CH₂OH), 4.34 (1 H, m, H-3, 5),

4.40 (1H, m, CH_2OH), 4.54 (2 H, s, PhCH_2), 4.69 (1 H, dd, $J=10.8$, 4.0 Hz, H-3, 5), 5.62 (1 H, t, $J=5.8$ Hz, $\text{C}=\text{CH}$), 7.24~7.35 (5 H, m, arom. H).

32b (マイナー生成物、高極性異性体) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.01, 0.05 (each 3 H, s, Si-Me x 2), 0.07 (6 H, s, Si-Me x 2), 0.83, 0.92 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.30~1.41 (2 H, m), 2.21 (1 H, m), 2.38 (1 H, m), 3.94 (1 H, tt, $J=11.3$, 4.3 Hz, H-1), 4.23 (2 H, m, CH_2OH), 4.48 (1 H, m, H-3, 5), 4.53, 4.57 (each 1 H, d, $J=11.8$ Hz, PhCH_2), 4.86 (1 H, m, H-3, 5), 5.70 (1 H, dt, $J=7.1$, 1.8 Hz, $\text{C}=\text{CH}$), 7.24~7.35 (5 H, m, arom. H).

混合物のMS m/z (%) : no M^+ , 474 (8), 435 (3), 360 (1), 327 (25), 303 (8), 91 (100).

(実施例41) (aS^* , 3R, 5R)-および(aR^* , 3R, 5R)-{3, 5-ビス-[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4-[2-(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-エチリデン}-シクロヘキシロキシメチル}-ベンゼン (化合物33)



0℃に冷却した化合物32 (55 mg, 0.112 mmol, 32a : 32b =約2:1の異性体の混合物) の無水ジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液に、イミダゾール (18.3 mg, 0.269 mmol) および*t*-ブチルジメチルシリルクロリド (20.2 mg, 0.134 mmol) を加え、1.5時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1) にて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒を留去した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g, 2%酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物33 (62 mg, 91%) を二種の立体異性体の混合物として得た。この混合物を構成する異性体の比率は約 2 : 1であったが、 aS^* , 2R, 6R体と aR^* , 2R, 6R 体のいずれが主生成物かは判断で

きなかった。

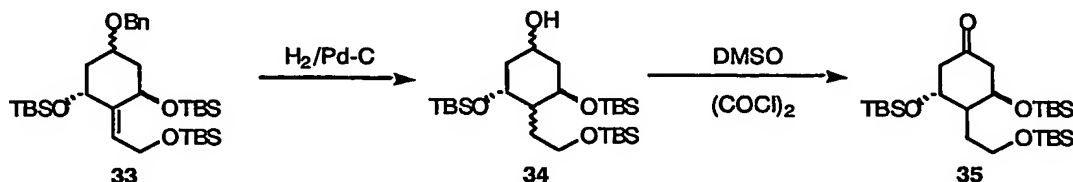
混合物のNMRデータ

33a (主生成物、低極性異性体) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.02, 0.04, 0.051, 0.06 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.048 (6H, s, Si-Me x 2), 0.86, 0.88, 0.91 (each 9 H, s, Si-tBu x 3), 1.57~1.68 (2 H, m), 2.02 (1 H, m), 2.10 (1 H, m), 3.86 (1 H, m, H-1), 4.36 (1 H, m), 4.38 (1 H, m, CH_2OTBS), 4.52, 4.55 (each 1H, d, $J=11.9$ Hz, PhCH_2), 4.63 (1 H, m), 4.65 (1 H, m, CH_2OTBS), 5.35 (1 H, m, $\text{C}=\text{CH}$), 7.24~7.35 (5 H, m, arom. H).

33b (マイナー生成物、高極性異性体) : ^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.01, 0.04, 0.053, 0.054 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.06 (6H, s, Si-Me x 2), 0.83, 0.88, 0.92 (each 9 H, s, Si-tBu x 3), 1.30~1.40 (2 H, m), 2.19 (1 H, m), 2.36 (1 H, m), 3.93 (1 H, tt, $J=6.9, 4.3$ Hz, H-1), 4.24 (2 H, m, CH_2OTBS), 4.45 (1 H, m, H-3 or 5), 4.53, 4.56 (each 1H, d, $J=11.8$ Hz, PhCH_2), 4.83 (1 H, m), 5.60 (1 H, td, $J=6.5, 1.8$ Hz, $\text{C}=\text{CH}$), 7.24~7.35 (5 H, m, arom. H).

混合物のMS m/z (%) : no M^+ , 591 (1), 549 (23), 474 (8), 441 (27), 417 (29), 285 (13), 91 (100).

(実施例42) 3,5-ビス-[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4-{[2-(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-エチル}-シクロヘキサノン (化合物35)



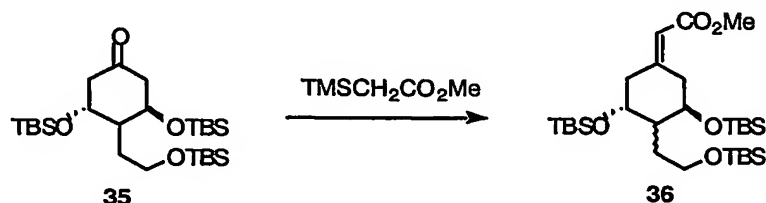
化合物33 (116.5 mg, 0.192 mmol, 33a : 33b = 約2 : 1の混合物) のエタノール (5 ml) 溶液に、10%パラジウム付活性炭(11.7 mg)を加え、常温常圧下水素ガスと激しく攪拌した。21時間後、反応混合物をセライト濾過し、酢酸エチルにて洗浄、ろ液をまとめて溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー(15 g, 5%酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、溶出部より化合物 34 (42.7 mg, 43%)を得た。 -78°C に冷却した二塩化オキサリル($9\ \mu\text{l}$, 0.099 mmol)の無水塩化メチレン(0.3 ml)溶液に、ジメチルスルホキシド($14\ \mu\text{l}$, 0.197 mmol)の無水塩化メチレン(0.3 ml)溶液を加え5分攪拌した後、化合物 34 (42.7 mg, 0.082 mmol)の無水塩化メチレン(0.5 ml)溶液を加えた。 -78°C で 15分攪拌した後、トリエチルアミン($57\ \mu\text{l}$, 0.358 mmol)を加え、 -78°C で30分、更に室温で1時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(4 g, 2%酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、化合物35 (38.0 mg, 89%, 化合物34からの収率)を単一化合物として得た。

35: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.04~0.06 (18 H, Si-Me x 6), 0.86, 0.87, 0.90 (each 9 H, s, Si-tBu x 3), 1.69, 1.78 (each 1 H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 1.96 (1 H, ddd, $J=13.1, 6.9, 3.1$ Hz, H-4), 2.30 (1 H, dd, $J=14.5, 6.9$ Hz), 2.45 (2 H, m), 2.62 (1 H, dd, $J=14.5, 4.0$ Hz), 3.67~3.80 (2 H, m, CH_2OTBS), 4.14, 4.38 (each 1 H, m, H-3, 5).

MS m/z (%): no M^+ , 459 (31), 327 (41), 195 (100).

(実施例43) (aS*, 3R, 5R)-および(aR*, 3R, 5R)-{3, 5-ビス-[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4-[2-(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-エチル}-シクロヘキシリデン}-酢酸 メチルエステル (化合物36)

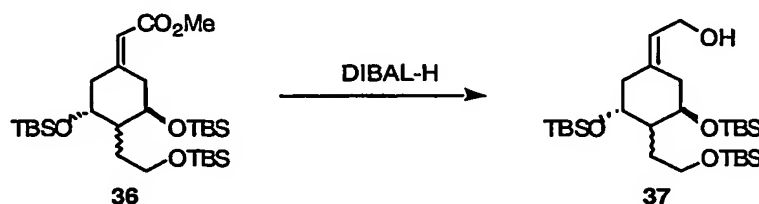


25 -78℃に冷却したジイソプロピルアミン(90 μ l, 0.641 mmol)の無水テトラヒドロフラン(1 ml)溶液に、n-ブチルリチウム (458 μ l, 0.641 mmol, 1.4 Mヘキサン溶液)を加え15分攪拌した後、(トリメチルシリル) 酢酸メチル(105 μ

1, 0.641 mmol)を加えた。10分間攪拌後、化合物35 (165.7 mg, 0.321 mmol)の無水テトラヒドロフラン(1.3 ml)溶液をゆっくり加え、-78℃で2時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。
 5 。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(6 g, 2%酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、化合物36 (163.0 mg, 89%, 1 : 1の異性体の混合物)を二種の立体異性体の混合物として得た。この混合物を構成する異性体の比率は約1 : 1であった。

36 (異性体の混合物): ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.03~0.08 (18 H, s, Si-Me x 6), 0.84~0.89 (27 H, s, Si-tBu x 3), 1.58~1.77 (3 H, m, H-4, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 2.14 (1 H, m), 2.26 (1 H, m), 2.47 (1 H, dd, $J=13.4, 3.8$ Hz), 2.62, 2.70 (1 : 1) (1 H, m), 3.22 (1 H, m), 3.62~3.73 (2 H, m, CH_2OTBS), 3.668, 3.674 (1 : 1) (3 H, s, COOMe), 3.90, 4.16 (each 1 H, H-3, 5), 5.65, 5.69 (1 : 1) (1 H, s, $\text{C}=\text{CH}$).
 10 MS m/z (%): no M^+ , 557 (2), 515 (49), 483 (5), 425 (3), 383 (52), 351 (22), 309 (33), 277 (23), 251 (20), 177 (82), 73 (100).

(実施例44) (aS*, 3R, 5R)-および(aR*, 3R, 5R)-{3, 5-ビス-[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4-[2-(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-エチル]-シクロヘキシリデン}-エタノール (化合物37)
 20



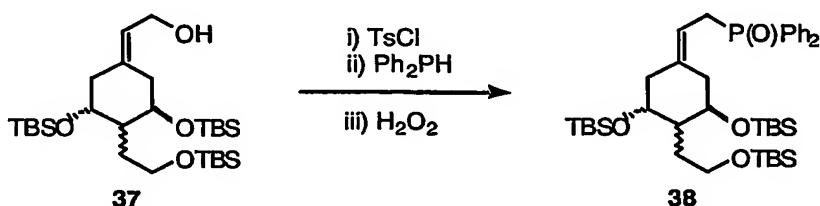
-78℃に冷却した化合物36 (163.0 mg, 0.284 mmol, 36a : 36b =約1 : 1の混合物)の無水トルエン(1.5 ml)溶液に、水素化ジ-*iso*-ブチルアルミニウム (853 μl , 0.853 mmol, 1.0 Mトルエン溶液)を加えた。同温にて1時間攪拌後、反応液に酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した
 25

。有機層は水洗、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(6 g, 5%酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、化合物37 (143.0 mg, 92%, 1 : 1の混合物)を二種の立体異性体の混合物として得た。この混合物を構成する異性体の比率は約1 : 1であった。

37 (異性体の混合物): ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.03~0.06 (18 H, s, Si-Me x 6), 0.86~0.89 (27 H, s, Si-tBu x 3), 1.6~1.8 (3 H, m, H-4, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 2.00~2.24 (4 H, m, H-2, 6), 3.60~3.74 (2 H, m, CH_2OTBS), 3.78~3.91 (1 H, m), 4.02~4.18 (3 H, m, CH_2OH), 5.47, 5.51 (1 : 1) (1 H, t, $J=7.1$ Hz, $\text{C}=\text{CH}$).

MS m/z (%): no M^+ , 487 (3), 469 (9), 459 (9), 394 (11), 355 (17), 337 (19), 263 (57), 211 (74), 171 (86), 131 (100), 73 (100).

(実施例45) (aS*, 3R, 5R)-および(aR*, 3R, 5R)-{3, 5-ビス-[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4-[2-(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-エチル}-シクロヘキシリデン}エチルジフェニルホスフィン オキシド (化合物38)



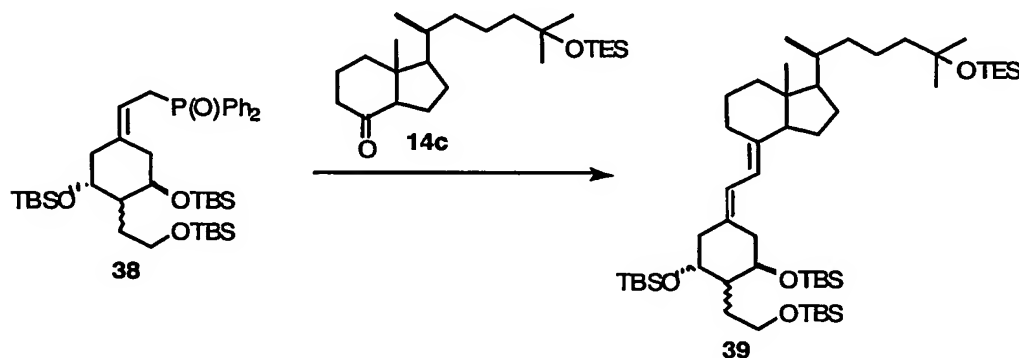
0℃に冷却した化合物37 (97.8 mg, 0.179 mmol, 37a : 37b =約1 : 1の混合物)の無水テトラヒドロフラン(1 ml)溶液に、*n*-ブチルリチウム(141 μ l, 0.197 mmol, 1.4 Mヘキサン溶液)と塩化

-トルエンスルホニル(37.6 mg, 0.197 mmol)の無水テトラヒドロフラン(0.3 ml)溶液とを順次加え、5分間攪拌した。別の容器にジフェニルホスフィン(62 μ l, 0.358 mmol)の無水テトラヒドロフラン(0.5 ml)溶液を作り、0℃攪拌下で、*n*-ブチルリチウム(255 μ l, 0.358 mmol, 1.4 Mヘキサン溶液)を加えたところ濃赤色になった。0℃に冷却した本濃赤色溶液を上記のトシル体溶液にゆっくり滴下し、反応混合物が赤色

を呈するまで加えた。更に30分間攪拌し、水(50 μ l)を加え反応を止めた。反応混合物の溶媒留去後、残渣を塩化メチレン(3 ml)で溶解し、10%過酸化水素水(4.5 ml)を加え0℃にて1時間攪拌した。反応液に2N亜硫酸ナトリウムを加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層は水洗、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(6 g, 50%酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、化合物38 (110.5 mg, 84.0%)を二種の立体異性体の混合物として得た。この混合物を構成する異性体の比率は約1 : 1であった。

38 (異性体の混合物): ^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.01~0.02 (18 H, s, Si-Me x 6), 0.82~0.86 (27 H, s, Si-tBu x 3), 3.00~3.20 (2 H, m, CH_2PO), 3.56~3.75, 3.99 (3 H, m, CH_2OTBS , H-3 or 5), 3.77, 3.99 (ca. 1 : 1) (1 H, m, H-3 or 5), 5.24 (1 H, m, C=CH), 7.43~7.75 (10 H, m, arom H).
MS m/z (%): no M^+ , 671 (100), 539 (63), 464 (15), 407 (21), 202 (53).

(実施例46) (20S)-1 α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2 α -{[2-(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-エチル}-および(20S)-1 α -(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2 β -{[2-(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-エチル}-25-[(トリエチルシリル)オキシ]-19-ノルビタミンD₃ *t*-ブチルジメチルシリルエーテル (化合物39a, 39b)

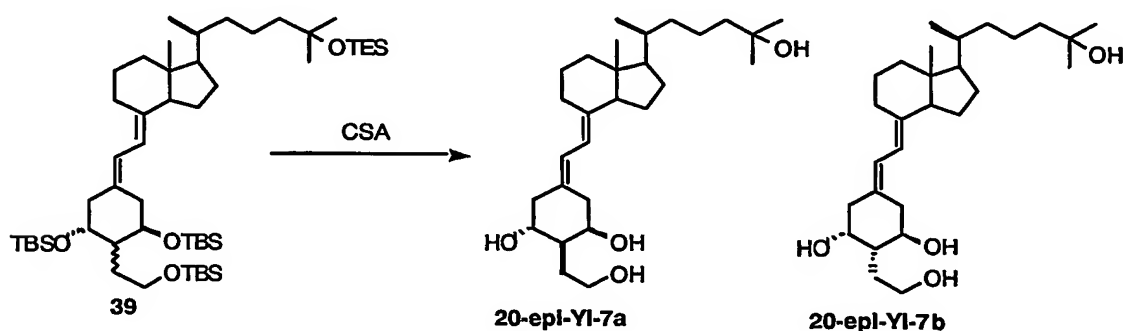


-78℃に冷却した化合物38 (100.3 mg, 0.138 mmol, 38a : 38b= 約1 : 1の混合物)の無水テトラヒドロフラン(1 ml)溶液に、*n*-ブチルリチウム(87 μ l, 0.138 mmol, 1.58 Mヘキサン溶液)を加え、15分後に、グランドマンケト

ン体である化合物14c (36.2 mg, 0.092 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1.2 ml) 溶液をゆっくり加えた。-78℃で2時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g, 2%酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物39 (53.5 mg, 64 %) を二種の立体異性体の混合物として得た。この混合物を構成する2 α -置換体である化合物39aと2 β -置換体である化合物39bとの比率は約1 : 2であった。尚、未反応原料である化合物14c (10.3 mg, 28%) と化合物38 (23.4 mg) とを回収した。

- 39: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.03~0.07 (18 H, s, Si-Me x 6), 0.54 (3 H, s, H-18), 0.56 (6 H, q, $J=7.9$ Hz, SiCH_2 x 3), 0.84~0.90 (30 H, Si-tBu x 3, overlapped with H-21), 0.94 (9 H, t, $J=7.9$ Hz, SiCH_2CH_3 x 3), 1.19 (6 H, s, H-26, 27), 2.45, 2.58 (ca. 1 : 2) (1 H, m, H-4), 2.79 (1 H, m, H-9), 3.60~3.73 (2 H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.79, 4.09 (each 1 H, m, H-1, 3), 5.81 (1 H, m, H-7), 6.12 (1 H, m, H-6).

(実施例47) (20S)-1 α , 25-ジヒドロキシ-2 α -(2-(ヒドロキシエチル))-および(20S)-1 α , 25-ジヒドロキシ-2 β -(2-(ヒドロキシエチル))-19-ノルピタミンD₃ (化合物20-epi-YI-7a, 20-epi-YI-7b)



化合物39 (53.5 mg, 0.059 mmol, 39a : 39b =約1 : 2の混合物) の無水メタノール (1 ml) 溶液に、カンファースルホン酸 (109.8 mg, 0.437 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物に5%炭酸水素ナトリウム水溶液を

加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（5 g、3%メタノール／酢酸エチル）にて精製し、化合物20-epi-YI-7aおよび20-epi-YI-7bの混合物（21.2 mg, 80 %）を得た。

- 5 化合物20-epi-YI-7aおよび20-epi-YI-7bを含む混合物をHPLC（YMC-Pack ODS-AM SH-342-5, 20% 水／メタノール, 8ml / min）にて分離精製し、化合物20-epi-YI-7a（6.3 mg）および化合物20-epi-YI-7b（11.5 mg）を得た。

20-epi-YI-7a: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.53 (3 H, s, H-18), 0.85 (3 H, d, $J=6.5$ Hz, H-21), 1.21 (6 H, s, H-26, 27), 2.17 (2 H, m, H-4, 10), 2.62
10 (1 H, dd, $J=12.8, 4.4$ Hz, H-4), 2.80 (1 H, m, H-9), 2.85 (1 H, dd, $J=14.2, 4.2$ Hz, H-10), 3.70~3.80 (2 H, m, H-3, CH_2OH), 3.83 (1 H, m, CH_2OH), 4.06 (1 H, m, H-1), 5.82 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.39 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

UV λ_{max} (EtOH): 245, 253, 262 nm.

- 15 20-epi-YI-7b: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.55 (3 H, s, H-18), 0.85 (3 H, d, $J=6.4$ Hz, H-21), 1.21 (6 H, s, H-26, 27), 2.33 (1 H, dm, $J=13.5$ Hz, H-4), 2.44 (1 H, br. d, $J=13.5$ Hz, H-4), 2.79 (1 H, m, H-9), 3.12 (1 H, dd, $J=13.0, 4.0$ Hz, H-10), 3.63 (1 H, m, H-1), 3.74~3.84 (2 H, m, CH_2OH), 4.00 (1 H, m, H-3), 5.88 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.26 (1 H,
20 d, $J=11.2$ Hz, H-6).

UV λ_{max} (EtOH): 244, 252, 262 nm.

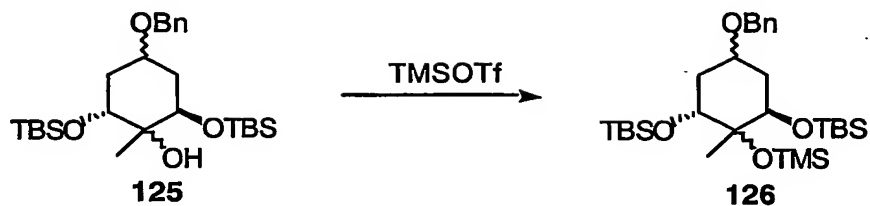
- (実施例48) (1,4-*cis*)-および(1,4-*trans*)-3,5-ビス-[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4-ヒドロキシ-4-メチル-シクロヘキサノール ベンジ
25 ルエーテル (化合物125)



リチウムアルミニウムヒドリド (237 mg, 6.24 mmol) の無水テトラヒドロフラン (5 ml) 懸濁液中に化合物 8 (2.99 g, 6.24 mmol, 約 9 : 1 の混合物) の無水テトラヒドロフラン (15 ml) 溶液を加え、室温にて 2.5 時間攪拌した。リチウムアルミニウムヒドリド (96 mg, 2.53 mmol) を追加し、更に 3.5 時間攪拌した。反応混合液に酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (80 g, 50% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、二種の立体異性体のうち主生成物である化合物 125 (1.81 g, 60%) を得た。尚、マイナー生成物は単離できなかった。1,4-*cis* 体と 1,4-*trans* 体のいずれかが主生成物かは判断できなかった。

125 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.042 (6 H, s, Si-Me x 2), 0.062, 0.082 (each 3 H, s, Si-Me x 2), 0.84, 0.90 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.17 (3 H, s, Me), 1.66 (1 H, m), 1.88 (2 H, m), 2.00 (1 H, m), 2.19 (1 H, s, OH), 3.70 (2 H, m), 3.81 (1 H, m), 4.51, 4.54 (each 1 H, d, $J=12.0$ Hz, CH_2Ph), 7.26~7.35 (5 H, m, arom H).

(実施例 49) (1,4-*cis*)-または(1,4-*trans*)-3,5-ビス-[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4-[(トリメチルシリル)オキシ]-4-メチル-シクロヘキサノール ベンジルエーテル (化合物 126)

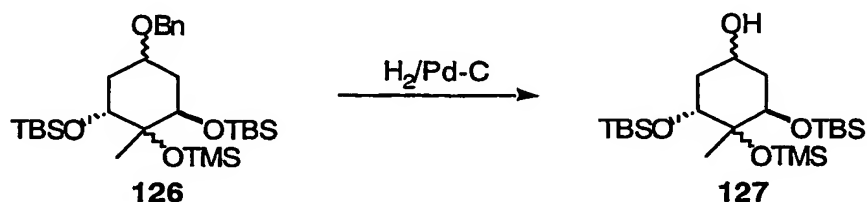


- 78 °C に冷却した化合物 125 (62.3 mg, 0.130 mmol、単一主異性体) の無水トルエン (2 ml) 溶液に、トリエチルアミン (72 μ l, 0.516 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (52 μ l, 0.260 mmol) を加え攪拌した。約 2.5 時間をかけて反応温度を -78 °C から -20 °C まで上げた。5% 炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g, 5% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物 126 (66.7 mg, 93%) を得た。

- 126 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.018, 0.023, 0.04, 0.05 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.11 (9 H, s, Si-Me₃), 0.83, 0.91 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.20 (3 H, s, Me), 1.77 (2 H, m), 1.89 (2 H, m), 3.56~3.66 (3 H, m), 4.52 (2 H, s, CH₂Ph), 7.26~7.35 (5 H, m, arom H).

MS m/z (%): no M^+ , 537 (1), 495 (9), 461 (3), 387 (87), 91 (100).

- (実施例 50) (1,4-*cis*)-または(1,4-*trans*)-3,5-ビス-[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4-[(トリメチルシリル)オキシ]-4-メチル-シクロヘキサノール (化合物 127)

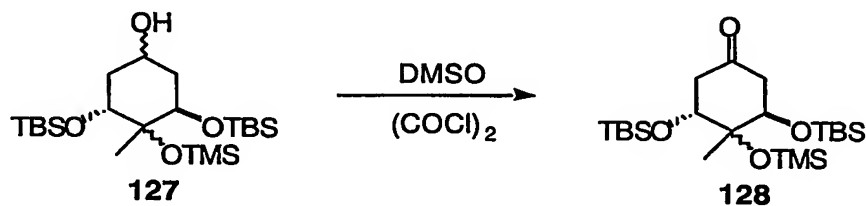


化合物 126 (66.7 mg, 0.121 mmol, 単一主異性体) の酢酸エチル (2 ml) およびエタノール (1 ml) 混合溶液に 10%パラジウム付活性炭 (6.7 mg) を加え、常温常圧下で水素ガスと激しく 22 時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過し、エタノールおよび酢酸エチルにて洗浄した後、濾液をまとめて溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (6 g, 10% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物 127 (54.0 mg, 97%) を得た。

127 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.044, 0.055, 0.063, 0.070 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.12 (9 H, s, Si-Me₃), 0.88, 0.91 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.22 (3 H, s, Me), 1.70~1.90 (4 H, m), 3.58 (1 H, t, $J=2.8$ Hz), 3.68 (1 H, dd, $J=11.5, 4.2$ Hz), 3.92 (1 H, m).

MS m/z (%): no M^+ , 405 (3), 387 (100), 273 (25).

15 (実施例 51) (3*R*,5*R*)-3,5-ビス-[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4-[(トリメチルシリル)オキシ]-4-メチル-シクロヘキサノン (化合物 128)



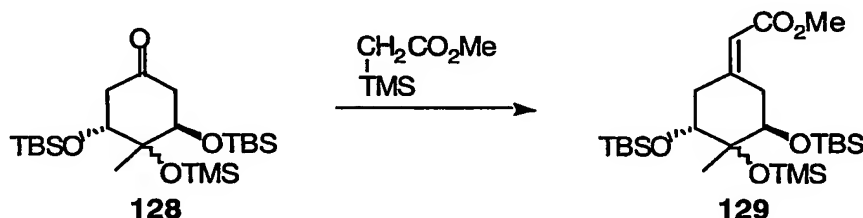
20 -78 °C に冷却した二塩化オキサリル (339 μl , 3.89 mmol, 単一主異性体) の無水塩化メチレン (3 ml) 溶液に、ジメチルスルホキシド (552 μl , 7.78 mmol) の無水塩化メチレン (3 ml) 溶液を加え 5 分間攪拌した後、化合物 127 (1.50 g, 3.24 mmol) の無水塩化メチレン (6 ml) 溶液を加えた。-78 °C で 15 分間攪拌した後、トリエチルアミン (2.26 ml, 16.2 mmol) を加えた。反応温度が -78 °C から室温になるまで約 1.5 時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて

洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g, 5% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物 128 (1.36 g, 91%) を単一化合物として得た。

128 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.045~0.058 (12 H, Si-Me x 4), 0.15 (9 H, s, Si-Me₃), 0.84, 0.90 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.35 (3 H, s, Me), 2.16 (1 H, dt, $J=14.6, 2.5$ Hz), 2.37 (1 H, ddd, $J=14.0, 5.0, 2.1$ Hz) 2.68 (1 H, dd, $J=14.0, 11.3$ Hz), 2.93 (1 H, dd, $J=14.6, 3.1$ Hz), 3.80 (1 H, t, $J=3.1$ Hz), 3.98 (1 H, dd, $J=11.3, 5.0$ Hz).
 MS m/z (%): no M^+ , 445 (5), 403 (87), 313 (19), 271 (56), 143 (100).

10

(実施例 52) (aS*, 3R, 5R)-および(aR*, 3R, 5R)-[3,5-ビス-[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4-[(トリメチルシリル)オキシ]-4-メチル-シクロヘキシリデン]-酢酸 メチルエステル (化合物 129)



15

-78 °C に冷却したジイソプロピルアミン (0.827 ml, 5.90 mmol) の無水テトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、*n*-ブチルリチウム (3.73 ml, 5.90 mmol, 1.58 M ヘキサン溶液) を加え 15 分間攪拌した後、(トリメチルシリル) 酢酸メチル (0.969 ml, 5.90 mmol) を加えた。10 分間攪拌した後、化合物 128 (1.36 g, 2.95 mmol) の無水テトラヒドロフラン (6 ml) 溶液をゆっくり加え、-78 °C にて 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g, 2% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物 129 を二種の

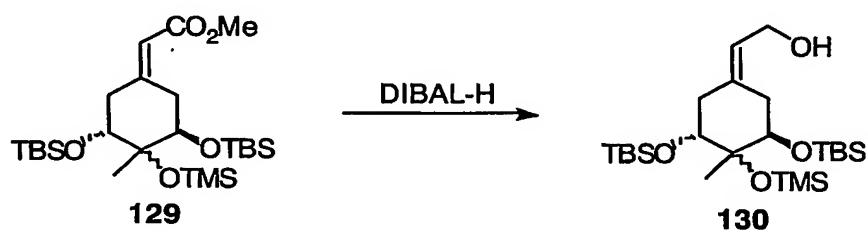
25

立体異性体の混合物 (1.30 g, 85%) として得た。この混合物を構成する異性体の比率は約 1:1 であった。

129 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.02~0.073 (12 H, Si-Me x 4), 0.126, 0.130 (ca. 1:1) (9 H, s, Si-Me₃), 0.81, 0.84 (ca. 1:1) (9 H, s, Si-tBu), 0.91, 0.93 (ca. 1:1) (9 H, s, Si-tBu), 1.25 (3 H, s, Me), 1.90~2.85 (4 H), 3.60~3.84 (2 H, m), 3.65, 3.68 (ca. 1:1) (3 H, s, CO₂Me), 5.56, 5.71 (ca. 1:1) (1 H, s, C=CH).

MS m/z (%): 516 (M^+ , 1), 501 (4), 459 (100), 327 (46), 295 (61).

- 10 (実施例 53) (aS*, 3R, 5R)-および(aR*, 3R, 5R)-[3,5-ビス-[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4-[(トリメチルシリル)オキシ]-4-メチル-シクロヘキシリデン]-エタノール (化合物 130)



15

-78 °C に冷却した化合物 129 (1.30 g, 2.51 mmol) の無水トルエン (15 ml) 溶液に、水素化ジ-*iso*-ブチルアルミニウム (7.53 ml, 7.53 mmol, 1 M トルエン溶液) を加え 1.5 時間攪拌した。還元剤を酒石酸ナトリウムカリウム水溶液により分解した後、反応混合物を氷水中に移し、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g, 10% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物 130 を二種の立体異性体の混合物 (1.20 g, 98%) として得た。この混合物を構成する異性体の比率は約 1:1 であった。

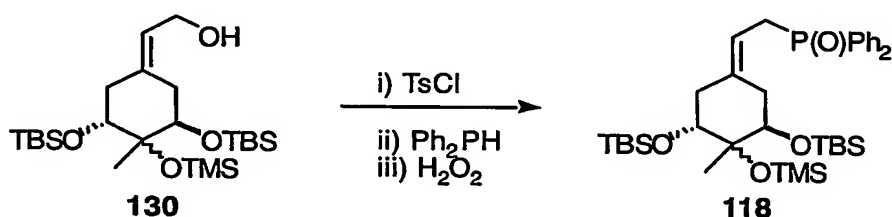
130: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.03~0.07 (12 H, Si-Me x 4), 0.12 (9 H, s, Si-Me₃), 0.85 (9 H, s, Si-tBu), 0.91, 0.92 (ca. 1:1)

(9 H, s, Si-tBu), 1.23 (3 H, s, Me), 1.85~2.75 (4 H), 3.56~3.67 (2 H, m), 4.08~4.14 (2 H, m), 5.36, 5.49 (ca. 1:1) (1 H, m, C=CH).

MS m/z (%): 488 (M^+ , 3), 470 (5), 455 (4), 431 (10), 413 (54), 380 (9), 341 (17), 299 (23), 73 (100).

(実施例 54) (aS*,3R,5R)-および(aR*,3R,5R)-[3,5-ビス-[(t-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4-[(トリメチルシリル)オキシ]-4-メチル-シクロヘキシリデン]エチルジフェニルホスフィン オキシド (化合物 118)

10



0 °C に冷却した化合物 130 (712 mg, 1.46 mmol, 約 1:1 の混合物) の無水テトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、n-ブチルリチウム (1.16 ml, 1.83 mmol, 1.58 M ヘキサン溶液) および塩化 p-トルエンスルホニル (349 mg, 1.83 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1.5 ml) 溶液を順次加え、5 分間攪拌した。別の容器にジフェニルホスフィン (0.506 ml, 2.91 mmol) の無水テトラヒドロフラン (3 ml) 溶液を用意し、0 °C で攪拌しながら n-ブチルリチウム (1.84 ml, 2.91 mmol, 1.58 M ヘキサン溶液) を加えたところ濃赤色になった。0 °C に冷却した本濃赤色溶液を、上記のトシル体溶液にゆっくり滴下し、反応混合物が赤色を呈するまで加えた。更に 0 °C にて 30 分間攪拌し、水 (0.3 ml) を加えて反応を止めた。反応混合物中の溶媒を留去した後、残渣を塩化メチレン (8 ml) に溶解し、10% 過酸化水素水 (12 ml) を加え 0 °C にて 1 時間攪拌した。反応液に 2N 亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム

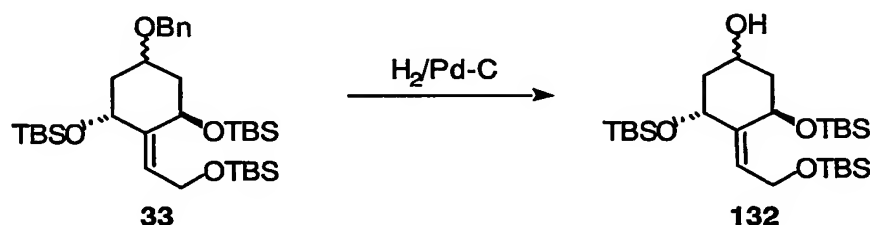
25

乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（20 g, 30~60% 酢酸エチル／ヘキサン）にて精製し、化合物 118 を二種の立体異性体の混合物（717 mg, 73%）として得た。この混合物を構成する異性体の比率は約 1:1 であった。

- 5 118 ^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.04~0.02 (12 H, Si-Me x 4), 0.07, 0.08 (ca. 1:1) (9 H, s, Si-Me₃), 0.80, 0.83 (ca. 1:1) (9 H, s, Si-tBu), 0.88, 0.89 (ca. 1:1) (9 H, s, Si-tBu), 1.17, 1.18 (ca. 1:1) (3 H, s, Me), 1.6~2.6 (4 H, m), 2.9~3.2 (2 H, m), 3.45~3.64 (2 H, m), 5.17, 5.27 (ca. 1:1) (1 H, m, CH=C),
10 7.4~7.8 (10 H, m, arom H).

（実施例 55） (aS*, 3R, 5R)-および(aR*, 3R, 5R)-[3,5-ビス-[(t-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4-[(t-ブチルジメチルシリル)オキシ]-エチリデン]-シクロヘキサノール（化合物 132）

15



- 化合物 33b（384 mg, 0.633 mmol, 高極性異性体）のエタノール（5 ml）溶液に 10%パラジウム付活性炭（40 mg）を加え、常温常圧下水素ガスと激しく攪拌した。2.5 時間後、反応混合物をセライト濾過し、エタノールおよび酢酸エチルにて洗浄、濾液を溶媒留去した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（15 g, 5% 酢酸エチル／ヘキサン）にて精製し、化合物 132b（298 mg, 91%）を得た。化合物 132b は aS*, 3R, 5R 体と aR*, 3R, 5R 体のいずれかであるか判断できなかった。
- 20
- 25

同様に、化合物 33a (800 mg, 1.32 mmol、低極性異性体) の水素接触還元反応により化合物 132a および 132b の約 2:1 の混合物 (536 mg, 79%) を得た。化合物 132b は aS*,3R,5R 体と aR*,3R,5R 体のいずれかであるか判断できなかった。化合物 132a は aS*,3R,5R 体と aR*,3R,5R 体のいずれかであるか判断できなかった。(低極性異性体を用いた接触還元条件下において、1位で異性化が起こった)。

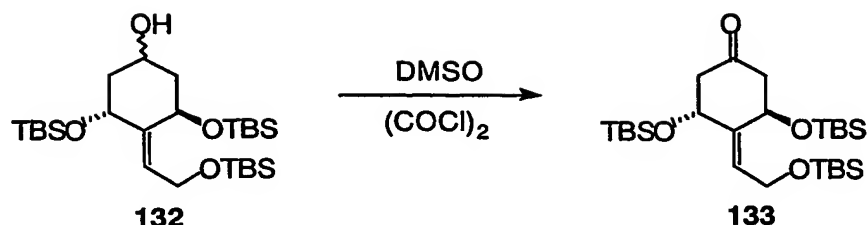
132a (低極性異性体) ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.06 (6 H, s, Si-Me x 2), 0.07, 0.087, 0.094, 0.12 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.89 (18 H, s, Si-tBu x 2), 0.93 (9 H, s, Si-tBu), 1.46~1.61 (2 H, m), 2.12 (1 H, m), 2.32 (1 H, m), 4.11 (1 H, m, H-1), 4.20 (1 H, ddd, $J=12.8, 6.2, 1.1$ Hz, CH_2OTBS), 4.28 (1 H, ddd, $J=12.8, 8.0, 1.1$ Hz, CH_2OTBS), 4.82 (1 H, m), 5.05 (1 H, m), 5.66 (1 H, m, C=CH).

MS m/z (%): no M^+ , 501 (1), 459 (36), 441 (18), 384 (5), 367 (24), 327 (83), 309 (4), 73 (100).

132b (高極性異性体) ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.02, 0.058, 0.064, 0.067, 0.073, 0.075 (each 3 H, s, Si-Me x 6), 0.87, 0.89, 0.92 (each 9 H, s, Si-tBu x 3), 1.43~1.51 (2 H, m), 2.01~2.06 (1 H, m), 2.12~2.18 (1 H, m), 4.19 (1 H, m, H-1), 4.27 (1 H, ddd, $J=13.1, 6.5, 0.9$ Hz, CH_2OTBS), 4.37 (1 H, ddd, $J=13.1, 5.7, 0.9$ Hz, CH_2OTBS), 4.48, 4.86 (each 1 H, m, H-3, 5), 5.56 (1 H, m, C=CH).

MS m/z (%): no M^+ , 459 (37), 441 (22), 384 (3), 367 (8), 327 (100), 309 (5), 73 (94).

(実施例 56) [3,5-ビス-[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4-[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-エチリデン]-シクロヘキサノン (化合物 133)



-78 °C に冷却した二塩化オキサリル (7.5 μl, 0.086 mmol、高極性異性体) の無水塩化メチレン (0.2 ml) 溶液に、ジメチルスルホキシド (12.2 μl, 0.172 mmol) の無水塩化メチレン (100 μl) 溶液を加え 5 分間撹拌した後、化合物 132b (37 mg, 0.072 mmol) の無水塩化メチレン (0.4 ml) 溶液を加えた。-78 °C で 15 分間撹拌した後、トリエチルアミン (50 μl, 0.358 mmol) を加え、反応温度を -78 °C から室温まで徐々に上昇させながら 1 時間撹拌した。反応混合物を氷水中に移し、塩化メチレンにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 g, 3% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物 133 (36.6 mg, 99%) を単一化合物として得た。

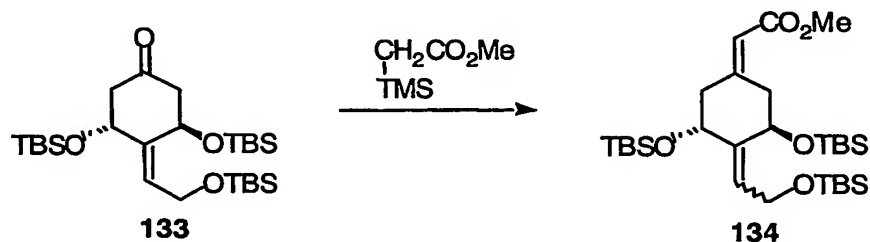
同様に、化合物 132a (72.5 mg, 0.140 mmol、低極性異性体) のスワン酸化により化合物 133 (69 mg, 96%) を得た。

133 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.02, 0.06, 0.08, 0.09 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.07 (6 H, s, Si-Me x 2), 0.84, 0.90, 0.91 (each 9 H, s, Si-tBu x 3), 2.36 (1 H, dd, J=14.2, 10.2 Hz), 2.46 (1 H, dd, J=14.4, 3.3 Hz), 2.51 (1 H, ddd, J=14.4, 3.6, 1.9 Hz), 2.75 (1 H, ddd, J=14.2, 5.6, 1.8 Hz), 4.34 (2 H, m, CH₂OTBS), 4.76 (1 H, m), 5.04 (1 H, t, J=3.4 Hz), 5.81 (1 H, m, C=CH).

MS m/z (%): no M⁺, 457 (100), 325 (38), 193 (13).

(実施例 57) (aS*,3R,5R)-および(aR*,3R,5R)-[3,5-ビス-[(t-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4-[2-(t-ブチルジメチルシリル)オキシ]-エチ

ル-シクロヘキシリデン]-酢酸 メチルエステル (化合物 134)

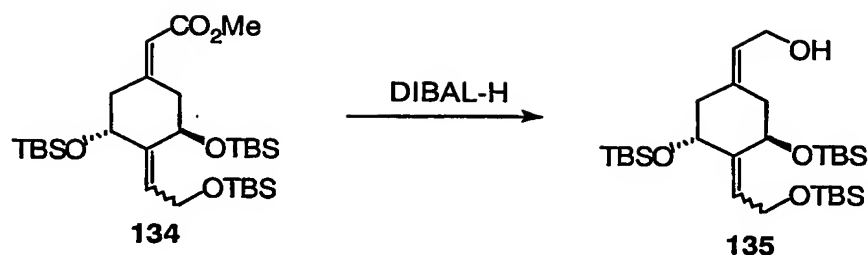


- 5 -78 °C に冷却したジイソプロピルアミン (0.385 ml, 2.64 mmol) の無水テトラヒドロフラン (4 ml) 溶液に、*n*-ブチルリチウム (1.67 ml, 2.64 mmol, 1.58 M ヘキサン溶液) を加え 15 分間攪拌した後、(トリメチルシリル) 酢酸メチル (0.433 ml, 2.64 mmol) を加えた。10 分間攪拌した後、化合物 133 (680 mg, 1.32 mmol) の無水テトラヒドロフラン (8 ml) 溶液を
- 10 ゆっくり加え、-78 °C にて 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15 g, 2% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物 134 を二種の立体異性体の混合物 (699 mg, 93%) として得た。この混合物を構成する異性
- 15 体の比率は約 3:1 であったが、*aS**,*3R*,*5R* 体と *aR**,*3R*,*5R* 体のいずれが主生成物であるかは判断できなかった。

134 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.04~0.12 (18 H, s, Si-Me x 6), 0.80~0.93 (27 H, s, Si-tBu x 3), 3.67, 3.70 (ca. 1:3) (3 H, s, CO₂Me), 3.90, 4.02 (ca. 1:3) (1 H, m), 4.25~4.55 (4 H, m), 4.87 (1 H, m), 5.6~5.8 (2 H, m, C=CH x 2).

- 20 MS *m/z* (%): no M⁺, 555 (3), 513 (79), 438 (33), 381 (100), 349 (8), 249 (6).

- (実施例 58) (*aS**,*3R*,*5R*)-および(*aR**,*3R*,*5R*)-[3,5-ビス-[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4-[2-(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-エチル-シクロヘキシリデン]-エタノール (化合物 135)
- 25



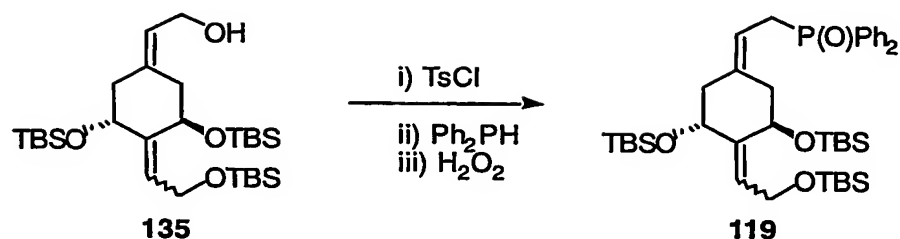
-78 °C に冷却した化合物 134 (699 mg, 1.22 mmol, 約 3:1 の混合物)

5 の無水トルエン (6 ml) 溶液に、水素化ジ-*iso*-ブチルアルミニウム (3.66 ml, 3.66 mmol, 1 M トルエン溶液) を加え 1 時間攪拌した。還元剤を酒石酸ナトリウムカリウム水溶液により分解した後、反応混合物を氷水中に移し、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g, 5%

10 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物 135 を二種の立体異性体の混合物 (567 mg, 85%) として得た。この混合物を構成する異性体の比率は約 3:1 であったが、*aS**,*3R*,*5R* 体と *aR**,*3R*,*5R* 体のいずれが主生成物であるかは判断できなかった。

135: ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.06~0.07 (18 H, Si-Me x 6),
15 0.85~0.92 (27 H, Si-tBu x 3), 1.94~2.77 (4 H, m), 4.0~4.4
(5 H, m), 4.77, 4.90 (ca. 3:1) (1 H, m), 5.50, 5.71 (ca.
3:1) (1 H, m, C=CH), 5.60, 5.66 (ca. 3:1) (1 H, m, C=CH).

(実施例 59) (aS*, 3R, 5R)-および(aR*, 3R, 5R)-[3,5-ビス-[(t-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4-[2-(t-ブチルシリル)オキシ]-エチル-シクロヘキシリデン]エチルジフェニルホスフィン オキシド (化合物 119)



0 °C に冷却した化合物 135 (164 mg, 0.302 mmol, 約 3:1 の混合物) の無水テトラヒドロフラン (1.5 ml) 溶液に、n-ブチルリチウム (228 μ l, 0.360 mmol, 1.58 M ヘキサン溶液) および塩化 p-トルエンスルホンル

5 (68.6 mg, 0.360 mmol) の無水テトラヒドロフラン (0.5 ml) 溶液を順次加え、5 分間攪拌した。別の容器にジフェニルホスフィン (105 μ l, 0.604 mmol) の無水テトラヒドロフラン (0.5 ml) 溶液を用意し、0 $^{\circ}$ C で攪拌しながら n-ブチルリチウム (382 μ l, 0.604 mmol, 1.58 M ヘキサン溶液) を加えたところ濃赤色になった。0 $^{\circ}$ C に冷却した本濃赤色溶液を、上記のトシル
10 体溶液にゆっくり滴下し、反応混合物が赤色を呈するまで加えた。更に 0 $^{\circ}$ C にて 30 分間攪拌し、水 (0.1 ml) を加えて反応を止めた。反応混合物中の溶媒を留去した後、残渣を塩化メチレン (3 ml) に溶解し、10% 過酸化水素水 (4 ml) を加え 0 $^{\circ}$ C にて 1 時間攪拌した。反応液に 2N 亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグ
15 ネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (7 g, 50% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物 119 を二種の立体異性体の混合物 (139 mg, 63%) として得た。この混合物の ^1H NMR スペクトルでは、各異性体由来の大部分のシグナルが重なり、正確に異性体の比率を求めることはできなかった。

20 119: ^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.02~0.05 (18 H, Si-Me x 6),
0.80~0.90 (27 H, Si-tBu x 3), 1.90~2.60 (4 H, m), 3.15 (2 H,
m, CH_2PO), 4.20~4.38 (3 H, m), 4.71 (1 H, m), 5.29 (1 H, m,
C=CH), 5.56 (1 H, m, CH=C), 7.40~7.80 (10 H, m, arom H).

25 (実施例 60) 22-エン-25-ヒドロキシグランドマンケトン体 (化合物

文献記載の方法 (Fernandez, B., Perez, J. A. M., Granja, J. R., Castedo, L., Mourino, A., *J. Org. Chem.*, 1992, 57, 3173-3178、および Fall, Y., Vitale, C., Mourino, A., *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41, 7337-7340) に従い、ビタミン D₂ から
5 化合物 (VI) を合成した。

化合物 VI (1.17 g, 2.964 mmol) のメタノール (15 ml) 溶液を 0° C に冷却し、p-トルエンスルホン酸一水和物 (1.69 g, 8.893 mmol) を加え、0° C で 16 時間、室温で 8 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g, 30% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物 VII (790.7 mg, 95 %) を得た。

VII ¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.93 (3 H, s, H-18), 1.01 (3 H, d, J=6.6 Hz, H-21), 1.20 (6 H, s, H-26, 27), 4.08 (1 H, m, H-8), 5.37 (2 H, m, H-22, 23).

-78 °C に冷却した二塩化オキザリル (127 μl, 1.459 mmol) の無水塩化メチレン (1 ml) 溶液に、ジメチルスルホキシド (206 μl, 2.917 mmol) の無水塩化メチレン (0.5 ml) 溶液を加え 10 分攪拌した後、化合物 VII (186 mg, 0.663 mmol) の無水塩化メチレン (2 ml) 溶液を加えた。-78 °C で 15 分攪拌した後、トリエチルアミン (924 μl, 6.63 mmol) を加え、徐々に温度を上げ 0 °C にした。反応混合物に氷水を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (7 g, 25% 酢酸エチル含/ヘキサン) にて精製し、化合物 VIII (178.0 mg, 96 %) を得た。

VIII ¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.67 (3 H, s, H-18), 1.07 (3 H, d, J=6.6 Hz, H-21), 1.20 (6 H, s, H-26, 27), 5.37 (2 H, m, H-22, 23).

0 °C に冷却した化合物 VIII (178.0 mg, 0.639 mmol) の無水塩化メチレン (2 ml) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (557 μ l, 3.196 mmol) およびクロロメチルメチルエーテル (121 μ l, 1.596 mmol) を加え 3 時間、室温にて 3 時間攪拌した。更にジイソプロピルエチルアミン (111 μ l, 0.639 mmol) およびクロロメチルメチルエーテル (24 μ l, 0.320 mmol) を追加し、室温にて 1.5 時間攪拌した。反応混合物を氷水中に移し、塩化メチレンにて抽出した。有機層は、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (7 g, 10% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物 120a (154.2 mg, 75%) を得た。

120a ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.65 (3 H, s, H-18), 1.05 (3 H, d, $J=6.7$ Hz, H-21), 1.19 (6 H, s, H-26, 27), 2.45 (1 H, dd, $J=11.1, 7.8$ Hz, H-9), 3.37 (3 H, s, OMe), 5.28, 5.38 (each 1 H, m, H-22, 23).

15

化合物 VIII (710.4 mg, 2.55 mmol) の無水ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を 0 °C に冷却し、イミダゾール (520.8 mg, 7.65 mmol) およびクロロトリエチルシラン (868 μ l, 5.10 mmol) を加え、2.5 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチル/ヘキサン(1 : 1)にて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g, 4% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物 120b (887.5 mg, 89 %) を得た。

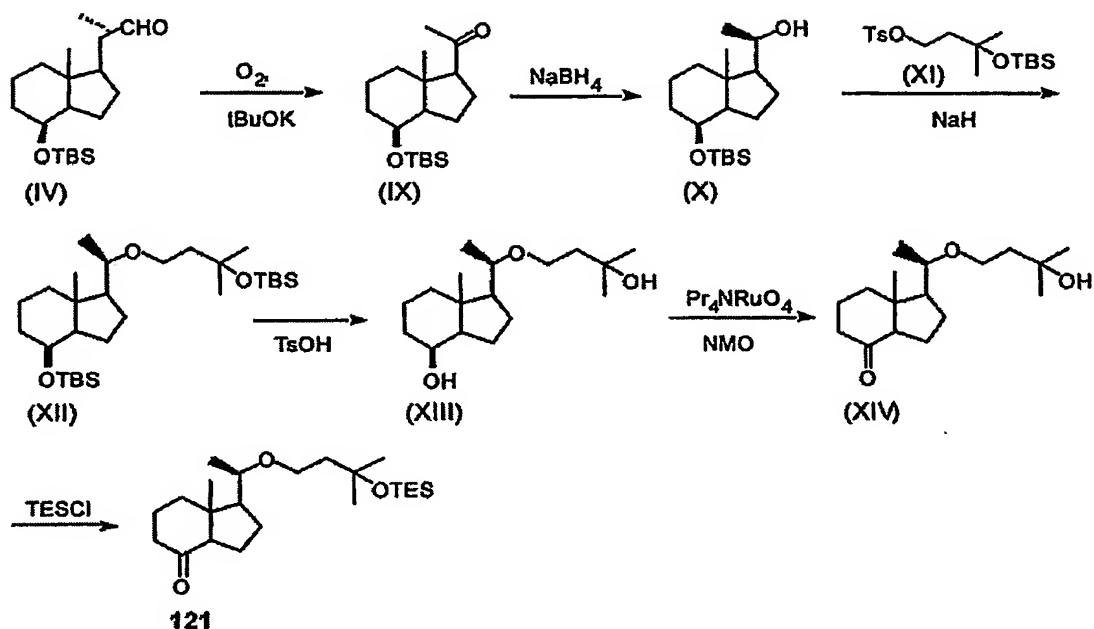
120b ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.57 (6 H, q, $J=7.9$ Hz, $\text{SiCH}_2 \times 3$), 0.66 (3 H, s, H-18), 0.95 (9 H, t, $J=7.9$ Hz, $\text{SiCH}_2\text{CH}_3 \times 3$), 1.05 (3 H, d, $J=6.7$ Hz, H-21), 1.16 (6 H, s, H-26, 27), 2.45 (1 H, dd, $J=11.0, 7.5$ Hz, H-9), 5.24, 5.40 (each 1 H, m, H-22, 23).

25

(実施例 61) 22-オキサ-25-ヒドロキシグランドマンケトン (化合物

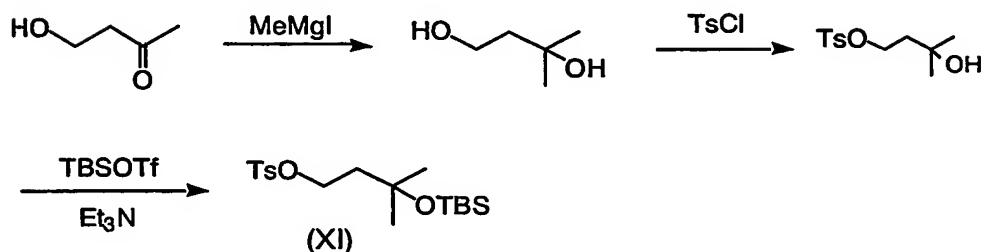
121)

下記の工程に従って、化合物 121 を製造した。



5

5 炭素ユニット (X I) の合成



文献記載の方法 (Posner, G. H., Lee, J. K., White, M. C., Hutchings, R. H., Dai, H., Kachinski, J. L., Dolan, P., Kensler, T. W., *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 3299-3314) に従い、
 10 ビタミン D₂ から化合物 (x) を合成した。

化合物 x (800 mg, 2.56 mmol) および化合物 XI (4.77 g, 12.80 mmol) の無水ジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液に、水素化ナトリウム

(3.07 g, 76.77 mmol, 60%パラフィンリキッド)を加え、室温で16時間
攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチル／ヘキサン (1 : 1) にて抽出し
た。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (85 g、1% 酢酸エチル／ヘキサ
ン) にて精製し、化合物 XII (1.135 g, 86 %) を得た。

XII ^1H NMR (CDCl_3) δ : -0.01, 0.01, 0.06, 0.07 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.85, 0.89 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 0.93 (3 H, s, H-18), 1.05 (3 H, d, $J=6.0$ Hz, H-21), 1.21, 1.22 (each 3 H, s, H-26, 27), 3.27 (1 H, m, H-20), 3.31, 3.68 (each 1 H, m, H-23), 4.00 (1 H, m, H-8).

MS m/z (%): 512 (no M^+), 455 (1), 497 (1), 380 (1), 323 (3), 295 (20), 237 (100), 163 (89), 75 (81).

化合物 XII (1.13 g, 2.20 mmol) のメタノール (10 ml) 溶液に、p-トル
エンスルホン酸一水和物 (2.10 g, 11.01 mmol) を加え、室温で8時間攪
拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食
塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシ
リカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g、30% 酢酸エチル／ヘキサン) にて
精製し、化合物 XIII (610.2 mg, 97%) を得た。

XIII ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.95 (3 H, s, H-18), 1.11 (3 H, d, $J=6.0$ Hz, H-21), 1.23, 1.24 (each 3 H, s, H-26, 27), 3.30 (1 H, m, H-20), 3.46 (1 H, m, H-23), 3.59 (1 H, s, OH), 3.85 (1 H, dt, $J=9.5, 4.1$ Hz, H-23), 4.09 (1 H, m, H-8).

MS m/z (%): 248 (M^+ , 2), 226 (1), 197 (6), 181 (21), 163 (84), 113 (45), 69 (100).

化合物 XIII (742.7 mg, 2.611 mmol)、4-メチルモルホリン N-オキシ
ド (2.14 g, 18.28 mmol)、モレキュラーシーブ 4A (450 mg) の無水ジ
クロロメタン (15 ml) 溶液に、テトラプロピルアンモニウムパールテネート

(Pr_4NRuO_4) (45.9 mg, 0.131 mmol) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g、50% 酢酸エチル／ヘキサン) にて精製し、化合物 XIV (722.8 mg, 98%) を得た。

XIV ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.65 (3 H, s, H-18), 1.15 (3 H, d, $J=5.9$ Hz, H-21), 1.24, 1.25 (each 3 H, s, H-26, 27), 2.47 (1 H, m, H-9), 3.25 (1 H, m, H-20), 3.45 (1 H, m, H-23), 3.44 (1 H, s, OH), 3.88 (1 H, dt, $J=9.6, 4.2$ Hz, H-23).

MS m/z (%): 282 (M^+ , 1), 264 (2), 195 (23), 179 (69), 161 (41), 113 (29), 69 (100).

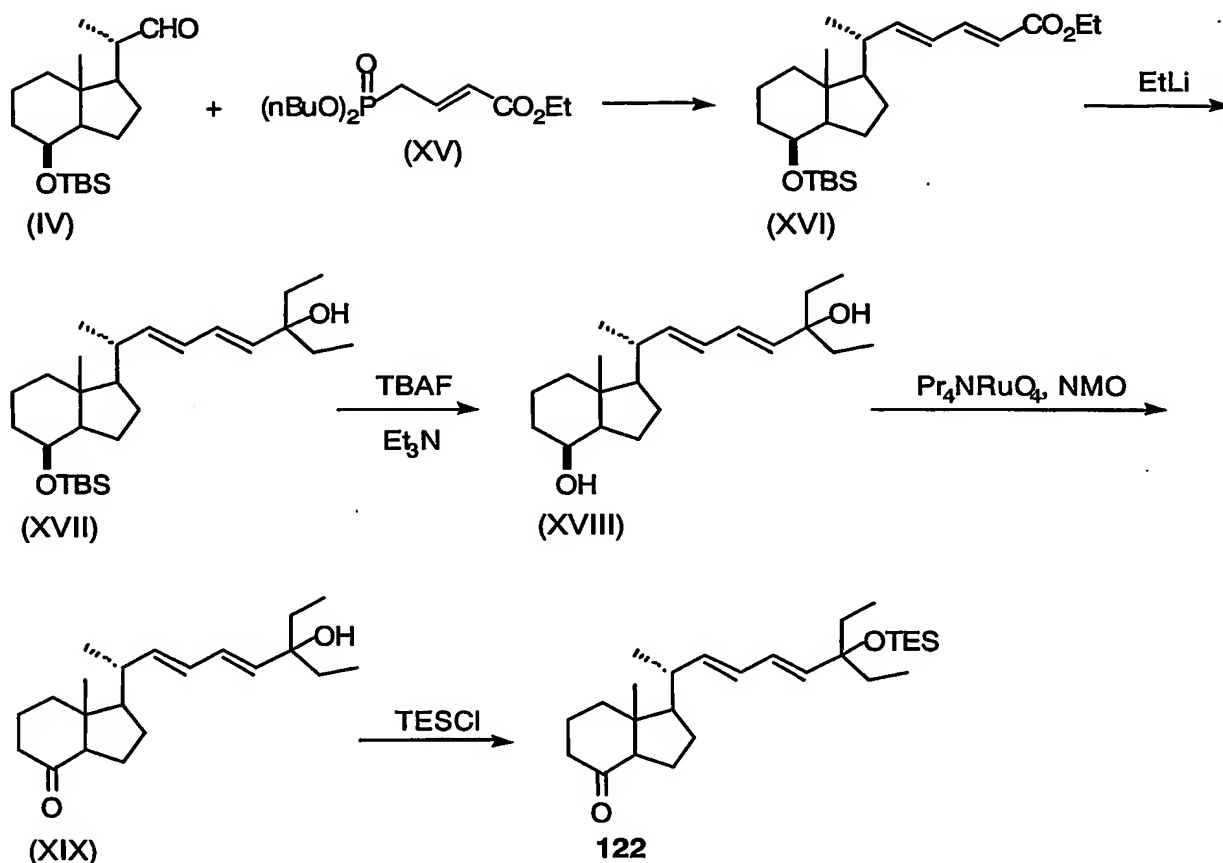
10

化合物 XIV (720.2 mg, 2.550 mmol) の無水ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を 0 °C に冷却し、イミダゾール (1.04 g, 15.30 mmol) およびクロロトリエチルシラン (1.3 ml, 7.65 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチル／ヘキサン (1 : 1) にて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (35 g、2% 酢酸エチル／ヘキサン) にて精製し、化合物 121 (1.005 g, 99 %) を得た。

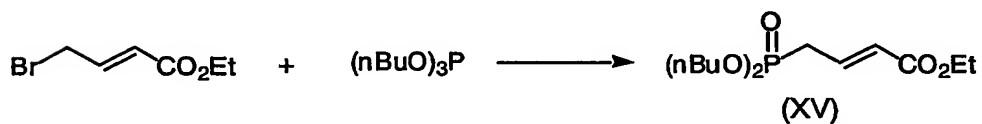
121 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.57 (6 H, q, $J=7.9$ Hz, $\text{SiCH}_2 \times 3$), 0.65 (3 H, s, H-18), 0.94 (9 H, t, $J=7.9$ Hz, $\text{SiCH}_2\text{CH}_3 \times 3$), 1.10 (3 H, d, $J=5.9$ Hz, H-21), 1.22, 1.24 (each 3 H, s, H-26, 27), 2.45 (1 H, dd, $J=11.0, 7.5$ Hz, H-14), 3.24 (1 H, m, H-20), 3.31, 3.73 (each 1 H, m, H-23).

(実施例 62) 24a, 26a, 27a-トリホモ-22,24-ジエン-25-ヒドロキシグランドマンケトン (化合物 122)

文献記載の方法 (Posner, G. H., Lee, J. K., White, M. C., Hutchings, R. H., Dai, H., Kachinski, J. L., Dolan, P., Kensler, T. W., *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 3299-3314) に準じて、下記の工程に従って、化合物 122 を合成した。



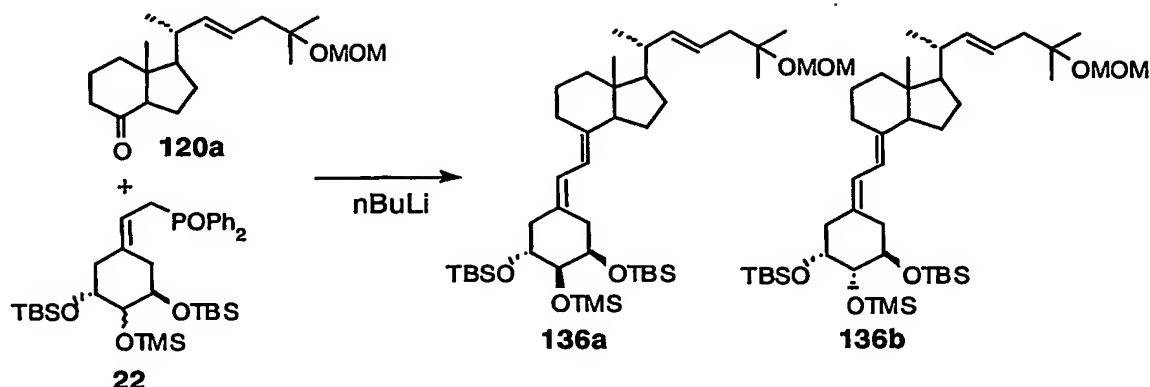
Wittig-Horner 試薬の合成



5

(実施例 63) 1α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]- 2α -[(トリメチルシリル)オキシ]-および 1α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]- 2β -[(トリメチルシリル)オキシ]-22-エン-25-[(メトキシメチル)オキシ]-19-ノルピタミン D_3 *t*-ブチルジメチルシリルエーテル (化合物 136a, 136b)

10



- 78 °Cに冷却した A 環ホスフィンオキシド体 22 (268.2 mg, 0.407 mmol, 約 2 : 1 の混合物) の無水テトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に、 n -ブチルリチウム (261 μl , 0.407 mmol, 1.56 M ヘキサン溶液) を加えた。15 分攪拌後、C/D 環ケトン体 120a (87.5 mg, 0.271 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液をゆっくり加えた。-78 °Cで 2 時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g, 2% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物 136 を二種の立体異性体の混合物 (116.1 mg, 56%) として得た。この混合物を構成する異性体 136a および 136b の比率は約 5 : 4 であった。また、10% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より未反応の化合物 120a (11.6 mg) を回収した。

混合物の NMR データ

- 136a (主生成物) ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.04~0.06 (12 H, s, Si-Me x 4), 0.12 (9 H, s, Si-Me x 3), 0.55 (3 H, s, H-18), 0.87, 0.88 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.02 (3 H, d, $J=6.6$ Hz, H-21), 1.20 (6 H, s, H-26, 27), 2.80 (1 H, m, H-9), 3.37 (3 H, s, OMe), 3.54 (1 H, m, H-2), 3.80 (1 H, m, H-3), 3.87 (1 H, m, H-1), 4.73 (2 H, s, OCH_2O), 5.33 (2 H, m, H-22, 23), 5.81 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 6.10 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).
- 136b (マイナー生成物) ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.04~0.06 (12 H, s, Si-Me x 4), 0.12 (9 H, s, Si-Me x 3), 0.54 (3 H, s, H-18), 0.86, 0.89 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.02 (3 H, d, $J=6.6$ Hz, H-21), 1.02 (6 H, s, H-26, 27), 2.80 (1 H, m, H-9), 3.37 (3 H, s, OMe), 3.60 (1 H, m,

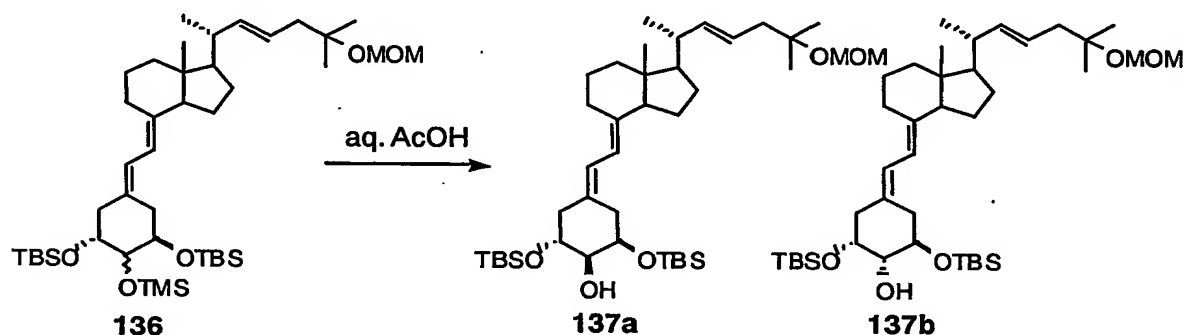
H-2), 3.80 (1 H, m, H-3), 3.93 (1 H, m, H-1), 4.73 (2 H, s, OCH₂O), 5.33 (2 H, m, H-22, 23), 5.79 (1 H, d, *J*=11.2 Hz, H-7), 6.13 (1 H, d, *J*=11.2 Hz, H-6).

混合物の MS *m/z* (%): 762 (*M*⁺, 18), 700 (28), 630 (39), 568 (57), 511 (18), 465 (25), 309 (36), 147 (35), 109 (56), 75 (100).

5

(実施例 64) 1 α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2 α -ヒドロキシ-および 1 α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2 β -ヒドロキシ-22-エン-25-[(メトキシメチル)オキシ]-19-ノルピタミン D₃ *t*-ブチルジメチルシリルエーテル (化合物 137a, 137b)

10



15

化合物 136 (60.0 mg, 0.0786 mmol, 約 5 : 4 の混合物) をテトラヒドロフラン／酢酸／水 (8 : 8 : 1, 4.25 ml) に溶解し、室温で 18 時間攪拌した。反応液は酢酸エチルにて希釈し、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水にて洗浄した。有機層は無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (6 g, 5% 酢酸エチル／ヘキサン) にて精製し、化合物 137 を二種の立体異性体の混合物 (53.4 mg, 98%) として得た。この混合物を構成する異性体 137a および 137b の比率は約 5 : 4 であった。

20

混合物の NMR データ

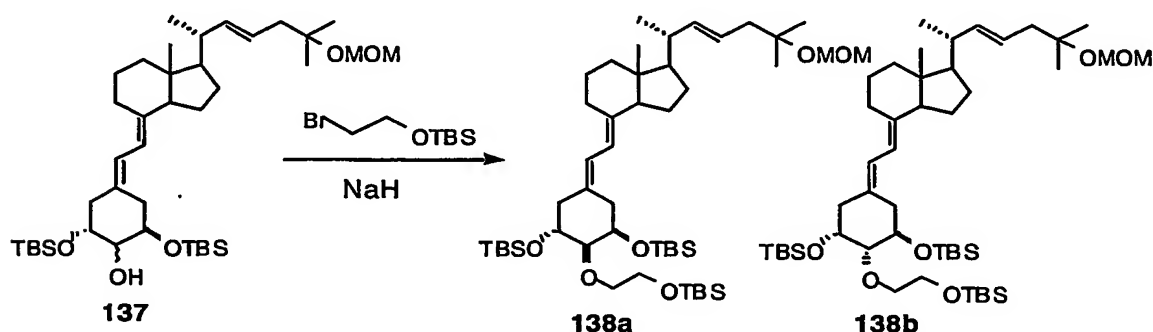
137a (主生成物) ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.059–0.096 (12 H, Si-Me x 4), 0.56 (3 H, s, H-18), 0.87, 0.88 (each 9 H, s, Si-*t*Bu x 2), 1.02 (3 H, d, *J*=6.6 Hz, H-21), 1.20 (6 H, s, H-26, 27),

2.80 (1 H, m, H-9), 3.37 (3 H, s, OMe), 3.51 (1 H, m, H-2), 3.90, (1 H, m, H-3), 3.99 (1 H, m, H-1), 4.73 (2 H, s, OCH₂O), 5.33 (2 H, m, H-22, 23), 5.79 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 6.15 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).

137b (マイナー生成物) ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.06~0.10 (12 H, Si-Me x 4), 0.54 (3 H, s, H-18), 0.86, 0.90 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.02 (3 H, d, $J=6.6$ Hz, H-21), 1.20 (6 H, s, H-26, 27), 2.80 (1 H, m, H-9), 3.37 (3 H, s, OMe), 3.59 (1 H, m, H-2), 3.99 (2 H, m, H-1, 3), 4.73 (2 H, s, OCH₂O), 5.33 (2 H, m, H-22, 23), 5.80 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.18 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

混合物の MS m/z (%): 690 (M^+ , 6), 628 (9), 571 (7), 439 (29), 309 (11), 237 (11), 109 (63) 75 (100).

(実施例 65) 1 α -(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2 α -[2-(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-エトキシ]-および 1 α -(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2 β -[2-(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-エトキシ]-22-エン-25-[(メトキシメチル)オキシ]-19-ノルピタミン D₃ *t*-ブチルジメチルシリルエーテル (化合物 138a, 138b)



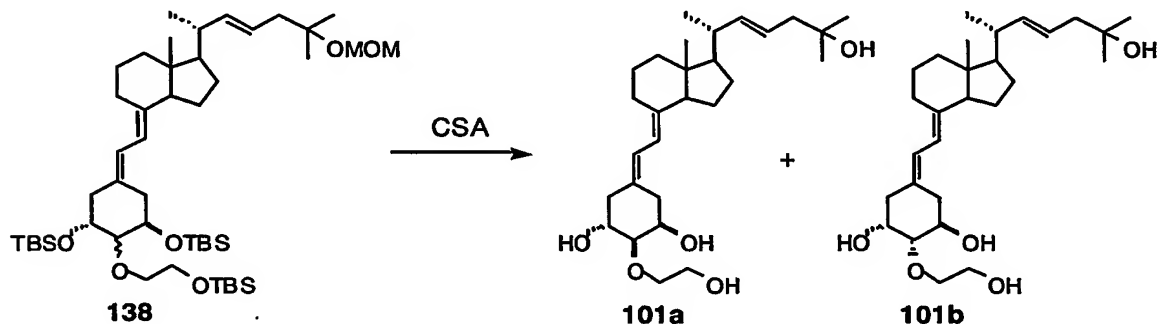
0 °Cに冷却した化合物 137 (44.3 mg, 0.064 mmol, 約 5 : 4 の混合物) の無水ジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液に、水素化ナトリウム (77.0 mg, 1.925 mmol, 60%パラフィンリキッド) および(2-プロモエトキシ)-*t*-ブチルジメチルシラン (69 μ l, 0.320 mmol) を加え激しく攪拌した。20 時間後、反応液に氷水を加え、酢酸エチル/ヘキサン (1 : 1) にて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィー (10 g, 2% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物 138 を二種の立体異性体の混合物 (45.0 mg, 83%) として得た。この混合物を構成する異性体 138a および 138b の比率は約 1 : 1 であった。

138 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.05~0.09 (18 H, Si-Me x 6), 0.54, 0.56 (ca. 1 : 1) (3 H, s, H-18),
 0.86~0.91 (27 H, Si-tBu x 3), 1.02 (3 H, d, $J=6.6$ Hz, H-21), 1.24 (6 H, s, H-26, 27), 2.80
 (1 H, m, H-9), 3.19, 3.28 (ca. 1 : 1) (1 H, m, H-2), 3.37 (3 H, s, OMe), 3.5~4.1 (7 H, m,
 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, H-1, 3), 4.73 (2 H, s, OCH_2O), 5.32 (2 H, m, H-22, 23), 5.79 (1 H, H-7),
 6.13 (1 H, H-6).

MS m/z (%): no M^+ , 786 (1), 716 (4), 654 (8), 610 (8), 553 (5), 522 (10), 465 (12), 233
 (60), 109 (28), 75 (100).

(実施例 66) $1\alpha,25$ -ジヒドロキシ- 2α -(2-ヒドロキシエトキシ)-および $1\alpha,25$ -ジヒドロキシ- 2β -(2-ヒドロキシエトキシ)-22-エン-19-ノルピタミン D_3 (化合物 101a, 101b)



化合物 138 (45.0 mg, 0.053 mmol, 約 1:1 の混合物) の無水メタノール (1 ml) 溶液にカンファースルホン酸 (73.8 mg, 0.318 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (4 g, 2% メタノール/酢酸エチル) にて精製し、化合物 101a と 101b の混合物 (20.3 mg, 83%, 約 1 : 1 の混合物) を得た。化合物 101a および 101b を含む混合物を HPLC (YMC-Pack ODS-AM SH-342-5, 150 x 20 mm, 25% 水/メタノール) にて精製し、化合物 101a (8.3

mg) および化合物 101b (7.9 mg) を得た。

101a ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.57 (3 H, s, H-18), 1.04 (3 H, d, $J=6.6$ Hz, H-21), 1.20 (6 H, s, H-26, 27), 2.67, 3.03, 3.33 (each 1 H, br. s, OH x 3), 2.62 (1 H, dd, $J=13.5$, 4.5 Hz, H-4), 2.79 (1 H, m, H-9), 2.86 (1 H, dd, $J=14.4$, 4.9 Hz, H-10), 3.33 (1 H, dd, $J=8.0$, 2.8 Hz, H-2), 3.68~3.83 (4 H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.94 (1 H, m, H-3), 4.15 (1 H, m, H-1), 5.38 (2 H, m, H-22, 23), 5.82 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.33 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

UV λ_{max} (EtOH): 244 (ϵ 27400), 252 (ϵ 32000), 261 (ϵ 21700) nm.

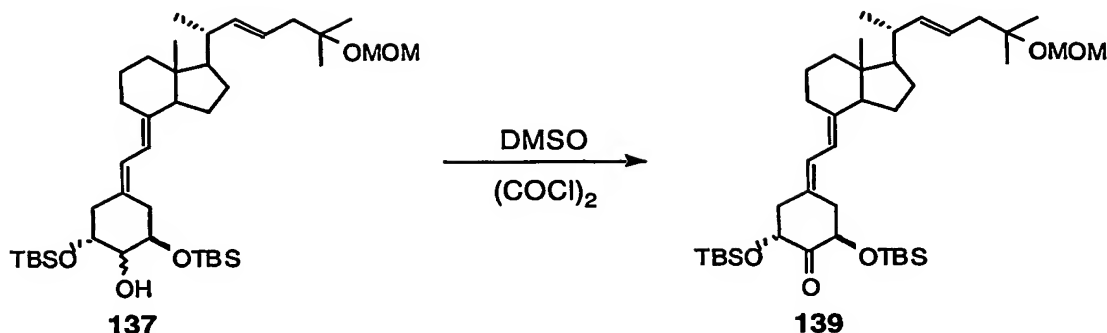
MS m/z (%): 462 (M^+ , 55), 444 (58), 426 (43), 408 (22), 346 (32), 317 (68), 299 (39), 255 (69), 237 (76), 133 (100). HR-MS m/z : 462.3348 (Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_5$: 462.3345).

10 101b ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.56 (3 H, s, H-18), 1.04 (3 H, d, $J=6.6$ Hz, H-21), 1.20 (6 H, s, H-26, 27), 2.34 (1 H, br. d, $J=14.2$ Hz, H-4), 2.48 (1 H, dm, $J=14.2$ Hz, H-4), 2.62 (1 H, br. s, OH), 2.79 (1 H, m, H-9), 3.07 (1 H, dd, $J=13.2$, 3.8 Hz, H-10), 3.28 (1 H, dd, $J=8.7$, 2.7 Hz, H-2), 3.28, 3.42 (each 1 H, br. s, OH x 2), 3.64~3.87 (5 H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, H-1), 4.17 (1H, m, H-3), 5.39 (2 H, m, H-22, 23), 5.84 (1H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.27 (1H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

UV λ_{max} (EtOH): 243 (ϵ 27700), 251 (ϵ 32300), 261 (ϵ 21600) nm.

MS m/z (%): 462 (M^+ , 41), 444 (44), 426 (37), 408 (17), 346 (39), 317 (55), 299 (29), 255 (59), 237 (75), 133 (100). HR-MS m/z : 462.3362 (Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_5$: 462.3345).

20 (実施例 67) 1α -[(t-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2-オキソ-22-エン-25-[(メトキシメチル)オキシ]-19-ノルピタミン D_3 t-ブチルジメチルシリルエーテル (化合物 139)

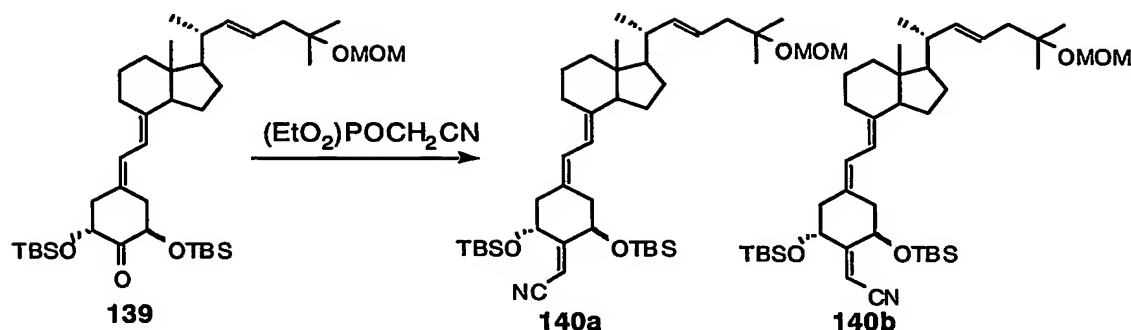


-78℃に冷却した二塩化オキサリル (7.8 μ l, 0.088 mmol) の無水塩化メチレン (1 ml) 溶液にジメチルスルホキシド (12.4 μ l, 0.175 mmol) の無水塩化メチレン (0.2 ml) 溶液を加え、5分撹拌した。この冷却撹拌溶液に化合物 137 (50.4 mg, 0.073 mmol, 約 5 : 4 の混合物) の無水塩化メチレン (1.2 ml) 溶液を加えた。-78℃で 15分撹拌した後、トリエチルアミン (51 μ l, 0.365 mmol) を加え、-78℃で 40分、0℃で 20分撹拌した。反応混合物に氷水を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g, 5% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物 139 (49.0 mg, 97%) を単一化合物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.055, 0.065, 0.069, 0.094 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.56 (3 H, s, H-18), 0.88, 0.89 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.03 (3 H, d, *J*=6.6 Hz, H-21), 1.20 (6 H, s, H-26, 27), 2.44 (1 H, dd, *J*=13.3, 8.9 Hz), 2.52 (1 H, dd, *J*=14.2, 3.8 Hz), 2.69 (2 H, m), 2.81 (1 H, m, H-9), 3.37 (3 H, s, OMe), 4.35 (1 H, dd, *J*=6.4, 4.2 Hz), 4.55 (1 H, dd, *J*=8.7, 5.5 Hz), 4.73 (2 H, s, OCH₂O), 5.34 (2 H, m, H-22, 23), 5.80 (1H, d, *J*=11.2 Hz, H-7), 6.34 (1H, d, *J*=11.2 Hz, H-6).

MS m/z (%): no M^+ , 631 (5), 569 (100), 437 (22), 325 (17), 109 (81), 75 (52).

(実施例 68) 1 α -[(t-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2-シアノメチレン-22-エン-25-[(メトキシメチル)オキシ]-19-ノルビタミン D₃ t-ブチルジメチルシリルエーテルの *E*-異性体および *Z*-異性体 (化合物 140a, 140b)



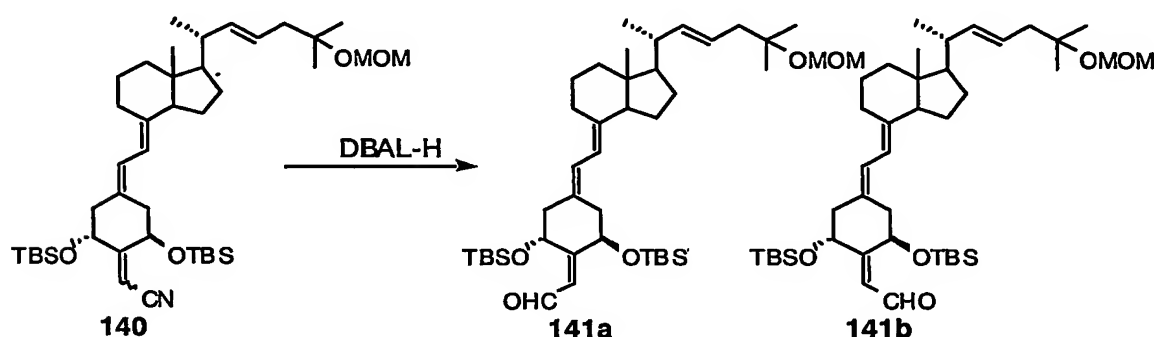
-40 °Cに冷却したジエチルシアノメチルホスホナート (32 μl , 0.197 mmol) の
 無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液に、*n*-ブチルリチウム (126 μl , 0.197 mmol,
 5 1.56 M ヘキサン溶液) を加え 15 分攪拌した後、化合物 139 (68.0 mg, 0.099
 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1.2 ml) 溶液をゆっくり加えた。-40 °Cで 2
 時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて
 抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留
 去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g, 3% 酢酸エチル/ヘ
 10 キサン) にて精製し、化合物 140 を二種の立体異性体の混合物 (59.6 mg, 85%)
 として得た。この混合物を構成する異性体 140a (*E*-異性体) および異性体 140b
 (*Z*-異性体) の比率は約 1 : 1 であった。

混合物のNMRデータ

140a ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.054, 0.065, 0.094, 0.120 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.56 (3 H,
 15 s, H-18), 0.84, 0.92 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.02 (3 H, d, $J=6.6$ Hz, H-21), 1.20 (6 H, s,
 H-26, 27), 2.80 (1 H, m, H-9), 3.12 (1 H, m, H-10), 3.37 (3 H, s, OMe), 4.46 (1 H, m, H-
 1), 4.73 (2 H, s, OCH_2O), 4.99 (1 H, t, $J=2.8$ Hz, H-3), 5.33 (2 H, m, H-22, 23), 5.47 (1 H,
 d, $J=1.8$ Hz, $\text{C}=\text{CHCN}$), 5.82 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 6.18 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).
 140b ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.065, 0.075, 0.111, 0.133 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.55 (3 H,
 20 s, H-18), 0.84, 0.92 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.02 (3 H, d, $J=6.6$ Hz, H-21), 1.20 (6 H, s,
 H-26, 27), 2.80 (1 H, m, H-9), 2.99 (1 H, m, H-10), 3.37 (3 H, s, OMe), 4.57 (1 H, m, H-
 3), 4.73 (2 H, s, OCH_2O), 5.04 (1 H, t, $J=2.8$ Hz, H-1), 5.33 (2 H, m, H-22, 23), 5.47 (1 H,
 d, $J=1.8$ Hz, $\text{C}=\text{CHCN}$), 5.78 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 6.31 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).

混合物の MS m/z (%): 711 (M^+ , 5), 649 (18), 592 (61), 565 (76), 517 (20), 408 (26), 109 (92), 75 (99), 73 (100).

- (実施例 69) 1 α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2-[2-(ホルミル)-エチリデン]-22-エン-25-[(メトキシメチル)オキシ]-19-ノルピタミン D₃ *t*-ブチルジメチルシリルエーテルの *E*-異性体および *Z*-異性体 (化合物 141a, 141b)



- 78 °C に冷却した化合物 140 (59.6 mg, 0.084 mmol, 約 1 : 1 の混合物) の無水トルエン (1 ml) 溶液に、水素化ジ-*iso*-ブチルアルミニウム (126 μ l, 0.126 mmol, 1.0 M トルエン溶液) を加え 1.5 時間攪拌した。反応液をヘキサンにて希釈し、本希釈溶液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g, 5% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物 141 を二種の立体異性体の混合物 (56.0 mg, 94%) として得た。この混合物を構成する異性体 141a (*E*-異性体) および異性体 141b (*Z*-異性体) の比率は約 1 : 1 であった。

混合物の NMR データ

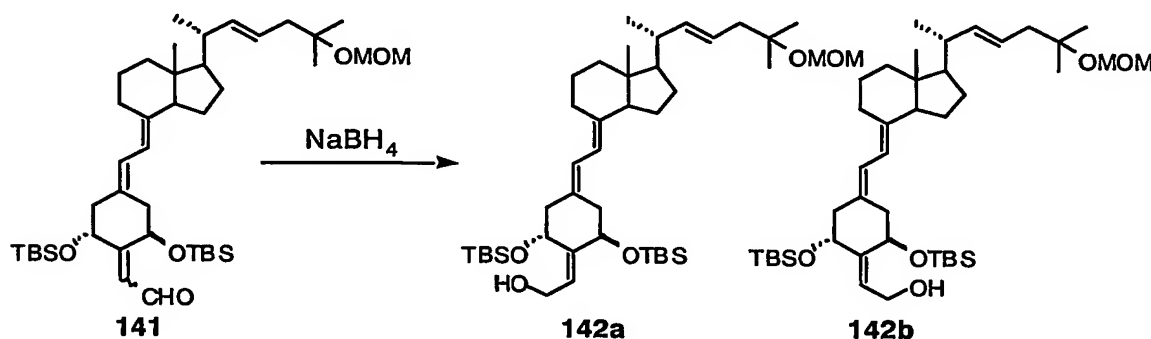
- 141a ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.01 ~ 0.10 (12 H, Si-Me x 4), 0.57 (3 H, s, H-18), 0.84, 0.92 (each 9 H, s, Si-*t*Bu x 2), 1.03 (3 H, d, $J=6.6$ Hz, H-21), 1.20 (6 H, s, H-26, 27), 2.42 (2 H, m, H-4), 2.80 (1 H, m, H-9), 3.05 (1 H, m, H-10), 3.37 (3 H, s, OMe), 4.56 (1 H, m, H-1), 4.73 (2 H, s, OCH_2O), 5.35 (2 H, m, H-22, 23), 5.46 (1 H, t, $J=3.2$ Hz, H-3), 5.79 (1 H, d, $J=11.4$ Hz, H-7), 6.16 (1 H, m, C=CH), 6.19 (1 H, d, $J=11.4$ Hz, H-6), 10.18 (1 H, d, $J=7.9$ Hz, CHO).

141b ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.01 ~ 0.10 (12 H, Si-Me x 4), 0.56 (3 H, s, H-18), 0.84, 0.93

(each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.03 (3 H, d, $J=6.6$ Hz, H-21), 1.20 (6 H, s, H-26, 27), 2.65 (1 H, m, H-4), 2.80 (1 H, m, H-9), 3.00 (1 H, m, H-10), 3.37 (3 H, s, OMe), 4.70 (1 H, m, H-3), 4.73 (2 H, s, OCH₂O), 5.35 (2 H, m, H-22, 23), 5.53 (1 H, m, H-1), 5.84 (1 H, d, $J=11.3$ Hz, H-7), 6.17 (1 H, m, C=CH), 6.31 (1 H, d, $J=11.3$ Hz, H-6), 10.16 (1 H, d, $J=7.9$ Hz, CHO).

混合物の MS m/z (%): 714 (M^+ , 9), 652 (13), 595 (20), 582 (13), 520 (34), 491 (23), 463 (14), 411 (17), 109 (33), 75 (100).

- (実施例 70) 1 α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2-[2-(ヒドロキシ)-エチリデン]-22-エン-25-[(メトキシメチル)オキシ]-19-ノルピタミン D₃ *t*-ブチルジメチルシリルエーテルの *E*-異性体および *Z*-異性体 (化合物 141a, 141b)



- 0 °C に冷却した化合物 141 (56.0 mg, 0.078 mmol, 約 1 : 1 の混合物) のメタノール/テトラヒドロフラン (2 : 1, 1.5 ml) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (3.6 mg, 0.094 mmol) を加え、1 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (6 g, 8% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物 142a (26.3 mg, *E*-異性体) および化合物 142b (22.7 mg, *Z*-異性体) を得た。合計収率は 87% であった。

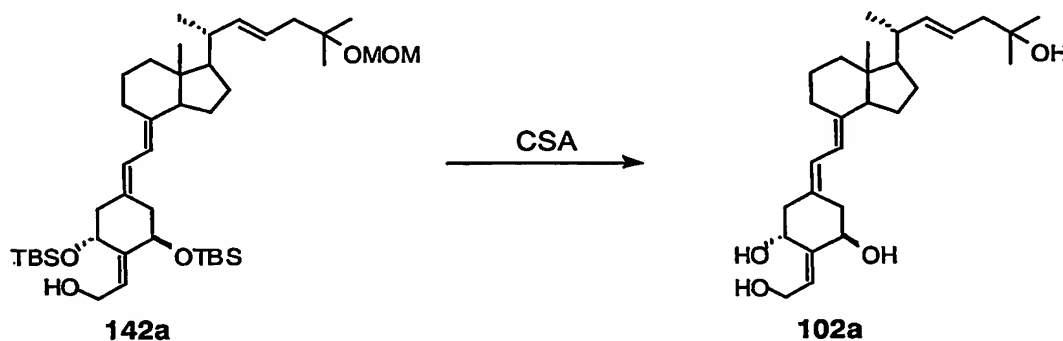
混合物の NMR データ

142a ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.02, 0.06, 0.08 (3 H, 3 H, 6 H, s, Si-Me x 4), 0.56 (3 H, s, H-

18), 0.85, 0.92 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.02 (3 H, d, $J=6.6$ Hz, H-21), 1.20 (6 H, s, H-26, 27), 2.30 (2 H, m, H-4), 2.80 (1 H, m, H-9), 2.88 (1 H, dd, $J=12.7, 4.6$ Hz, H-10), 3.37 (3 H, s, OMe), 4.20, 4.30 (each 1 H, m, CH₂OH), 4.37 (1 H, dd, $J=9.5, 4.0$ Hz, H-1), 4.73 (2 H, s, OCH₂O), 4.81 (1 H, t, $J=3.8$ Hz, H-3), 5.33 (2 H, m, H-22, 23), 5.72 (1 H, m, C=CH), 5.85 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 6.14 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).

142b ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.01, 0.08, 0.08, 0.09 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.55 (3 H, s, H-18), 0.84, 0.93 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.02 (3 H, d, $J=6.6$ Hz, H-21), 1.20 (6 H, s, H-26, 27), 2.55 (1 H, dd, $J=12.5, 4.9$ Hz, H-4), 2.83 (2 H, m, H-9, 10), 3.37 (3 H, s, OMe), 4.22 (1 H, dd, $J=12.4, 7.0$ Hz, CH₂OH), 4.30 (1 H, dd, $J=12.4, 7.0$ Hz, CH₂OH), 4.48 (1 H, m, H-3), 4.73 (2 H, s, OCH₂O), 4.86 (1 H, t, $J=3.2$ Hz, H-1), 5.33 (2 H, m, H-22, 23), 5.72 (1 H, dt, $J=7.0, 1.3$ Hz, C=CH), 5.80 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 6.25 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).
 混合物の MS m/z (%): 716 (M^+ , 1), 584 (39), 522 (14), 491 (9), 147 (8), 109 (19), 75 (100).

15 (実施例 71) 1 α ,25-ジヒドロキシ-2-[2-(ヒドロキシ)-エチリデン]-22-エン-19-ノルピタミン D₃ (*E*-異性体) (化合物 102a)



化合物 142a (26.3 mg, 0.037 mmol) の無水メタノール (1 ml) 溶液にカンファ
 ーサルホン酸 (51.2 mg, 0.220 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液
 に 5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を
 飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリ
 カゲルカラムクロマトグラフィー (5 g, 2% メタノール/酢酸エチル) にて精製

し、化合物 102a (15.6 mg, 96%) を得、更にこの化合物を HPLC (YMC-Pack ODS-AM SH-342-5, 150 x 20 mm, 20%水/メタノール) にて精製し、純粋な化合物 102a (12.5 mg) を得た。

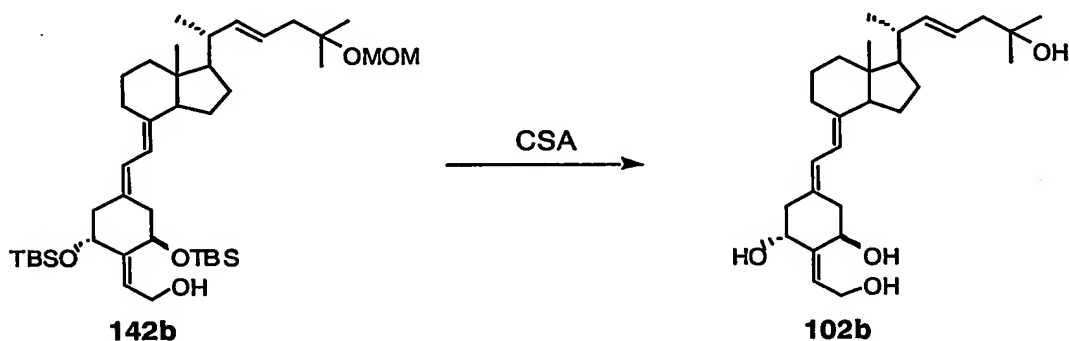
102a ^1H NMR (CD_3OD) δ : 0.59 (3 H, s, H-18), 1.05 (3 H, d, $J=6.6$ Hz, H-21), 1.16 (6 H, s, H-26, 27), 2.35 (1 H, br, d, $J=13.9$ Hz, H-4), 2.43 (1 H, dd, $J=13.9, 2.9$ Hz, H-4), 2.86 (1 H, m, H-9), 3.11 (1 H, d, $J=12.8, 5.0$ Hz, H-10), 4.24 (2 H, m, CH_2OH), 4.30 (1 H, m, H-1), 4.83 (1 H, m, H-3), 5.31, 5.42 (each 1 H, m, H-22, 23), 5.79 (1 H, dt, $J=6.9, 1.8$ Hz, $\text{C}=\text{CH}$), 5.91 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 6.23 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).

UV λ_{max} (EtOH): 246 (ϵ 37000), 254 (ϵ 42000), 263 (ϵ 27800) nm.

10 MS m/z (%): 444 (M^+ , 7), 426 (5), 408 (22), 390 (9), 372 (14), 281 (4), 263 (11), 252 (100), 147 (9), 109 (12). HR-MS m/z : 444.3246 (Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_4$: 444.3240).

(実施例 72) $1\alpha,25$ -ジヒドロキシ-2-[2-(ヒドロキシ)-エチリデン]-22-エン-19-ノルビタミン D_3 (Z -異性体) (化合物 102b)

15



化合物 142b (22.7 mg, 0.032 mmol) の無水メタノール (1 ml) 溶液にカンファースルホン酸 (44.1 mg, 0.190 mmol) を加え、室温にて 2.5 時間攪拌した。反応液に 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g, 2% メタノール/酢酸エチル) にて精製し、化合物 102b (13.5 mg, 96%) を得、更にこの化合物を HPLC (YMC-Pack

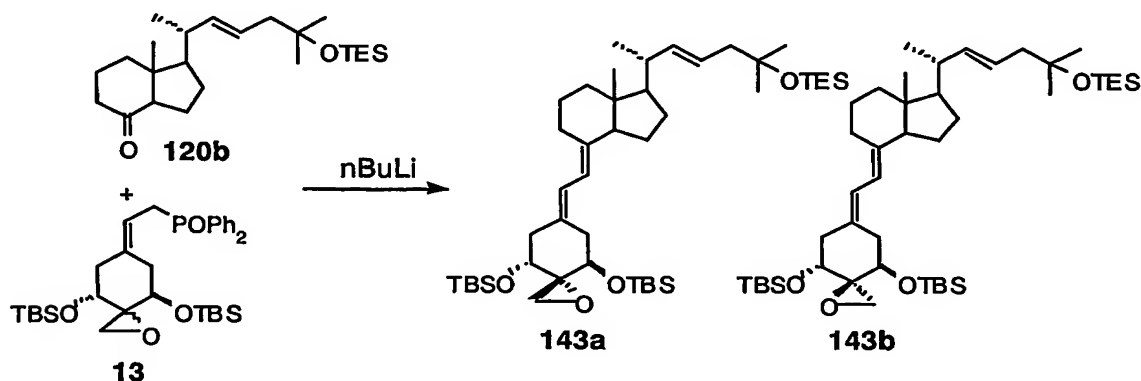
ODS-AM SH-342-5, 150 x 20 mm, 20%水／メタノール) にて精製し、純粋な化合物 102b (12.6 mg) を得た。

102b ^1H NMR (CD_3OD) δ : 0.61 (3 H, s, H-18), 1.04 (3 H, d, $J=6.6$ Hz, H-21), 1.16 (6 H, s, H-26, 27), 2.65 (1 H, dd, $J=12.4, 5.0$ Hz, H-4), 2.85 (1 H, m, H-9), 2.93 (1 H, d, $J=14.4, 3.0$ Hz, H-10), 4.25 (2 H, m, CH_2OH), 4.39 (1 H, m, H-3), 4.87 (1 H, t, $J=3.0$ Hz, H-1), 5.31, 5.42 (each 1 H, m, H-22, 23), 5.77 (1 H, dt, $J=6.9, 1.7$ Hz, $\text{C}=\text{CH}$), 5.89 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 6.32 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).

UV λ_{max} (EtOH): 246 (ϵ 32500), 254 (ϵ 37200), 263 (ϵ 24500) nm.

MS m/z (%): 444 (M^+ , 10), 426 (5), 408 (23), 390 (27), 372 (91), 281 (54), 263 (79), 252 (57), 147 (86), 109 (100). HR-MS m/z : 444.3227 (Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_4$: 444.3240).

(実施例 73) 1α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]- $2\beta,2'$ -エポキシ-および 1α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]- $2\alpha,2'$ -エポキシ-22-エン-25-[(トリエチルシリル)オキシ]-19-ノルピタミン D_3 *t*-ブチルジメチルシリルエーテル (化合物 143a, 143b)



-78 °C に冷却した A 環ホスフィンオキシド体 13 (106.0 mg, 0.177 mmol、約 3 : 1 の混合物) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液に、*n*-ブチルリチウム (112.0 μl , 0.177 mmol, 1.58 M ヘキサン溶液) を加え 15 分攪拌後、C/D 環ケトン体 120b (46.4 mg, 0.118 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1.3 ml) 溶液をゆっくり加えた。-78 °C から 0 °C まで徐々に昇温させながら 3 時間攪拌した。反

応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（10 g, 2% 酢酸エチル／ヘキサン）にて精製し、化合物 143 を二種の立体異性体の混合物（44.4 mg, 49%）として得た。この

5 混合物を構成する異性体 143a および 143b の比率は約 3 : 1 であった。また、15% 酢酸エチル／ヘキサン溶出部より未反応の化合物 120b（22.6 mg）を回収した。

混合物のNMRデータ

143a（主生成物）¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.02~0.06 (12 H, Si-Me x 4), 0.56 (3 H, s, H-18),
 10 0.57 (6 H, q, *J*=7.9 Hz, Si-CH₂CH₃ x 3), 0.86, 0.88 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 0.95 (9 H, t, *J*=7.9 Hz, Si-CH₂CH₃ x 3), 1.02 (3 H, d, *J*=6.6 Hz, H-21), 1.17 (6 H, s, H-26, 27), 2.73, 2.82 (each 1 H, d, *J*=5.5 Hz, CH₂O), 3.81, 3.87 (each 1 H, m), 5.23~5.42 (2 H, m), 5.82 (1 H, d, *J*=11.0 Hz, H-7), 6.21 (1 H, d, *J*=11.0 Hz, H-6).

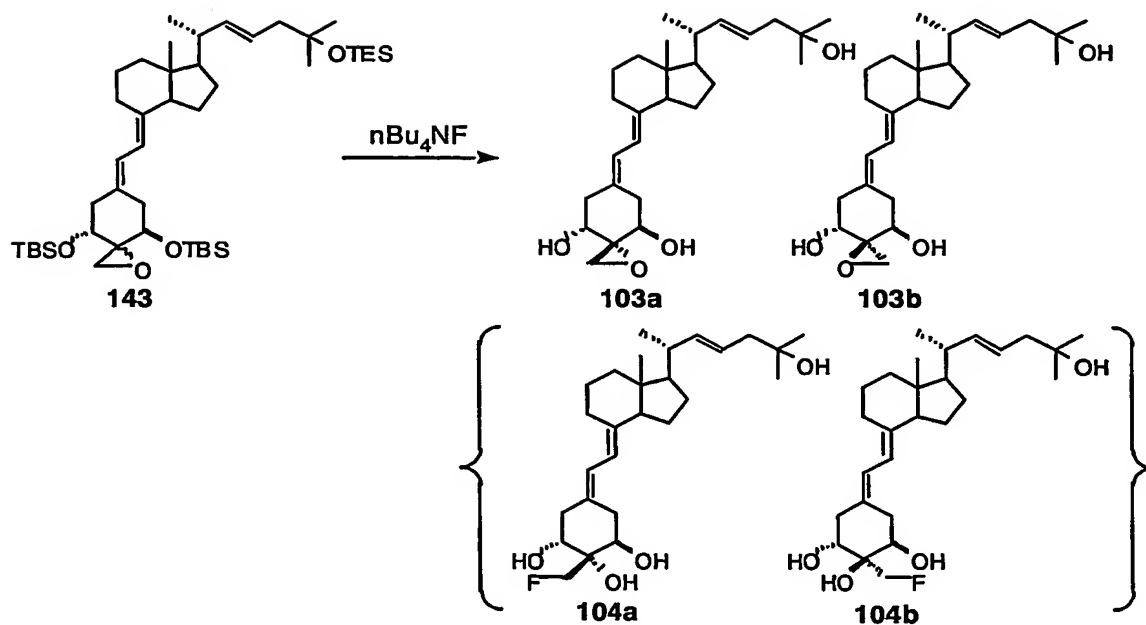
143b（マイナー生成物）¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.02~0.06 (12 H, Si-Me x 4), 0.56 (3 H, s, H-18), 0.57 (6 H, q, *J*=7.9 Hz, Si-CH₂CH₃ x 3), 0.86, 0.88 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 0.95 (9 H, t, *J*=7.9 Hz, Si-CH₂CH₃ x 3), 1.02 (3 H, d, *J*=6.6 Hz, H-21), 1.17 (6 H, s, H-26, 27), 2.57, 2.92 (each 1 H, d, *J*=5.5 Hz, CH₂-O), 3.68, 4.03 (each 1 H, m), 5.23~5.42 (2 H, m), 5.82 (1 H, d, *J*=11.0 Hz, H-7), 6.27 (1 H, d, *J*=11.0 Hz, H-6).

混合物の MS *m/z* (%): 772 (M⁺, 4), 715 (10), 583 (6), 451 (3), 173 (100).

20

（実施例 74） 1 α ,25-ジヒドロキシ-2 β ,2'-エポキシ-22-エン-19-ノルピタミン D₃（化合物 103a）、1 α ,25-ジヒドロキシ-2 α ,2'-エポキシ-22-エン-19-ノルピタミン D₃（化合物 103b）、1 α ,2 β ,25-トリヒドロキシ-2 α -フルオロメチル-22-エン-19-ノルピタミン D₃（化合物 104a）および 1 α ,2 α ,25-トリヒドロキシ-2 β -フルオロメチル-22-エン-19-ノルピタミン D₃（化合物 104b）

25



- 化合物 143 (75.1 mg, 0.097 mmol, 約 3:1 の混合物) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム (0.583 ml, 0.583 mmol, 1 M テトラヒドロフラン溶液) を加え、室温にて 4 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g, 70% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物 103 を二種の立体異性体の混合物 (31.1 mg, 74%) として得た。これらの混合物を構成する異性体 103a および 103b の比率はそれぞれ約 3 : 1 であった。化合物 104 は単離されなかった。

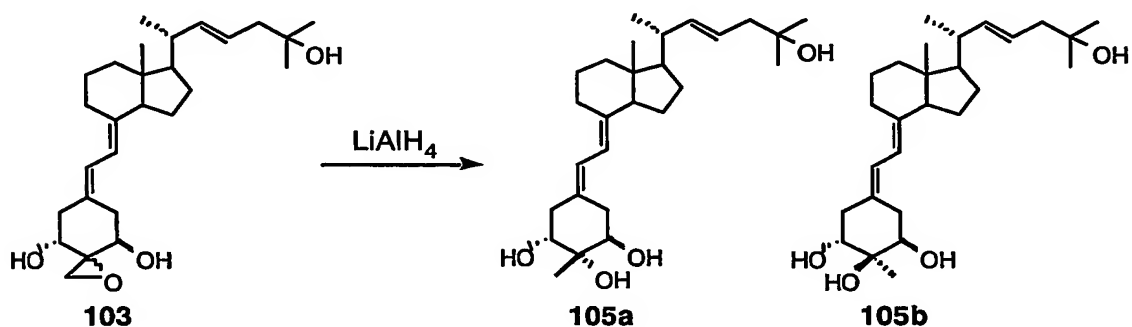
化合物 103a および 103b を含む混合物 (11 mg) を HPLC (LiChrosorb Si 60, Hibar, 250 x 4 mm, ヘキサン : 塩化メチレン : メタノール = 50 : 50 : 6) にて分離精製し、化合物 103a (4.8mg) および化合物 103b (807 μg) を得た。

- 103a ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.58 (3 H, s, H-18), 1.04 (3 H, d, $J=6.6$ Hz, H-21), 1.20 (6 H, s, H-26, 27), 2.31 (1 H, dd, $J=13.5, 8.6$ Hz, H-10), 2.40 (1 H, dd, $J=13.6, 6.2$ Hz, H-4), 2.61 (1 H, dd, $J=13.6, 3.3$ Hz, H-4), 2.81 (m, H-9), 2.84 (1 H, d, $J=4.7$ Hz, CH_2O), 2.94 (1 H, dd, $J=13.5, 4.0$ Hz, H-10), 3.07 (1 H, d, $J=4.7$ Hz, CH_2O), 3.81 (1 H, m, H-3), 3.98 (1 H,

m, H-1), 5.39 (2 H, m, H-22, 23), 5.85 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 6.39 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).

103b ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.58 (3 H, s, H-18), 1.05 (3 H, d, $J=6.6$ Hz, H-21), 1.21 (6 H, s, H-26, 27), 2.31 (1 H, dd, $J=13.7, 6.2$ Hz, H-4), 2.36 (1 H, dd, $J=13.7, 8.4$ Hz, H-10), 2.71 (1 H, dd, $J=13.7, 3.6$ Hz, H-4), 2.81 (m, H-9), 2.86 (1 H, d, $J=13.7, 4.4$ Hz, H-10), 2.94, 2.99 (each 1 H, d, $J=4.7$ Hz, CH_2O), 3.82 (1 H, m, H-3), 3.90 (1 H, m, H-1), 5.40 (2 H, m, H-22, 23), 5.87 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.37 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

(実施例 75) $1\alpha, 2\beta, 25$ -トリヒドロキシ- 2α -メチル-22-エン-19-ノルピタミン D_3 (化合物 105a) および $1\alpha, 2\alpha, 25$ -トリヒドロキシ- 2β -メチル-22-エン-19-ノルピタミン D_3 (化合物 105b)



15 化合物 103 (11.7 mg, 0.027 mmol, 約 3:1 の混合物) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液に、リチウムアルミニウムヒドリド (1.0 mg, 0.027 mmol) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応混合物に酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g, 75% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物 105 を二種の立体異性体の混合物 (3.9 mg, 33%, 105a: 105b=約 3:1) として得た。化合物 105a および 105b を含む混合物を HPLC (YMC-Pack ODS-AM SH-342-5, 150 x 20 mm, 25% 水/メタノール) にて精製し、化合物 105a (1.58 mg) および化合物 105b (261 μg) を得た。

20 105a ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.56 (3 H, s, H-18), 1.04 (3 H, d, $J=6.6$ Hz, H-21), 1.20 (6 H, s,

H-26, 27), 1.24 (3 H, s, 2-Me), 2.36 (1 H, dd, $J=14.5$, 4.6 Hz, H-4), 2.54 (1 H, d, $J=14.5$ Hz, H-4), 2.79 (1 H, m, H-9), 2.93 (1 H, dd, $J=12.6$, 4.3 Hz, H-10), 3.73 (2 H, m, H-1, 3), 5.39 (2 H, m, H-22, 23), 5.83 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.29 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

MS m/z (%): 432 (M^+ , 37), 414 (34), 396 (11), 378 (12), 360 (14), 305 (21), 287 (37), 269 (37), 251 (21), 135 (100). HR-MS m/z : 432.3221 (Calcd for $C_{27}H_{44}O_4$: 432.3240).

UV λ_{max} (EtOH): 244, 252, 261 nm.

105b 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 0.57 (3 H, s, H-18), 1.04 (3 H, d, $J=6.6$ Hz, H-21), 1.20 (6 H, s, H-26, 27), 1.30 (3 H, s, 2-Me), 2.49 (1 H, dd, $J=14.2$, 3.4 Hz, H-4), 2.62 (1 H, dd, $J=14.2$, 6.5 Hz, H-4), 2.67 (1 H, dd, $J=13.6$, 4.0 Hz, H-10), 2.80 (1 H, m, H-9), 3.74, 3.77 (each 1 H, m, H-1, 3), 5.39 (2 H, m, H-22, 23), 5.81 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.33 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

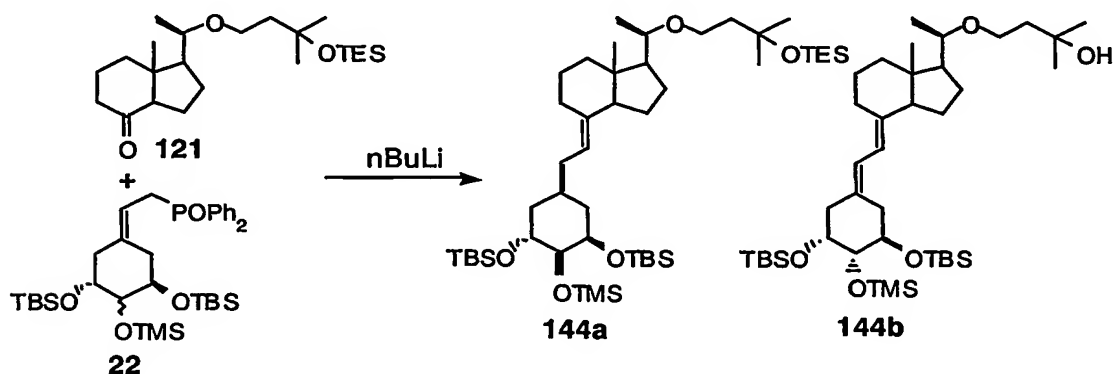
MS m/z (%): 432 (M^+ , 66), 414 (31), 396 (17), 378 (20), 360 (35), 305 (29), 287 (49), 269 (48), 251 (43), 135 (100). HR-MS m/z : 432.3246 (Calcd for $C_{27}H_{44}O_4$: 432.3240).

UV λ_{max} (EtOH): 244, 252, 261 nm.

15

(実施例76) 20-エピ-1 α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2 α -[(トリメチルシリル)オキシ]-および20-エピ-1 α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2 β -[(トリメチルシリル)オキシ]-22-オキサ-25-[(トリエチルシリル)オキシ]-19-ノルピタミン D_3 *t*-ブチルジメチルシリルエーテル (化合物144a, 144b)

20



-78 °Cに冷却した A 環ホスフィンオキシド体 22 (212.0 mg, 0.321 mmol, 約 2 :

- 1の混合物)の無水テトラヒドロフラン(3 ml)溶液に、n-ブチルリチウム(206 μ l, 0.321 mmol, 1.56 Mヘキサン溶液)を加え15分攪拌した後、C/D環ケトン体121(85.0 mg, 0.214 mmol)の無水テトラヒドロフラン(1 ml)溶液をゆっくり加えた。 -78°C で2時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、
5 酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10 g)にて精製し、2% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物144を二種の立体異性体の混合物(158.8 mg, 88%)として得た。この混合物を構成する異性体144aおよび144bの比率は約3:2であった。また、5% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より
10 未反応の化合物121(5.1 mg)を回収した。

混合物のNMRデータ

- 144a(主生成物) ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.04~0.06 (12 H, Si-Me x 4), 0.13 (9 H, s, Si-Me x 3), 0.56 (3 H, s, H-18), 0.57 (6 H, q, $J=7.9$ Hz, SiCH_2 x 3), 0.87, 0.88 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 0.94 (9 H, t, $J=7.9$ Hz, SiCH_2CH_3 x 3), 1.08 (3 H, d, $J=5.9$ Hz, H-21), 1.21, 1.23
15 (each 3 H, s, H-26, 27), 2.80 (1 H, m, H-9), 3.26 (1 H, m, H-20), 3.32, 3.69 (each 1 H, m, H-23), 3.53 (1 H, m, H-2), 3.80 (1 H, m, H-3), 3.89 (1 H, m, H-1), 5.79 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 6.11 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).

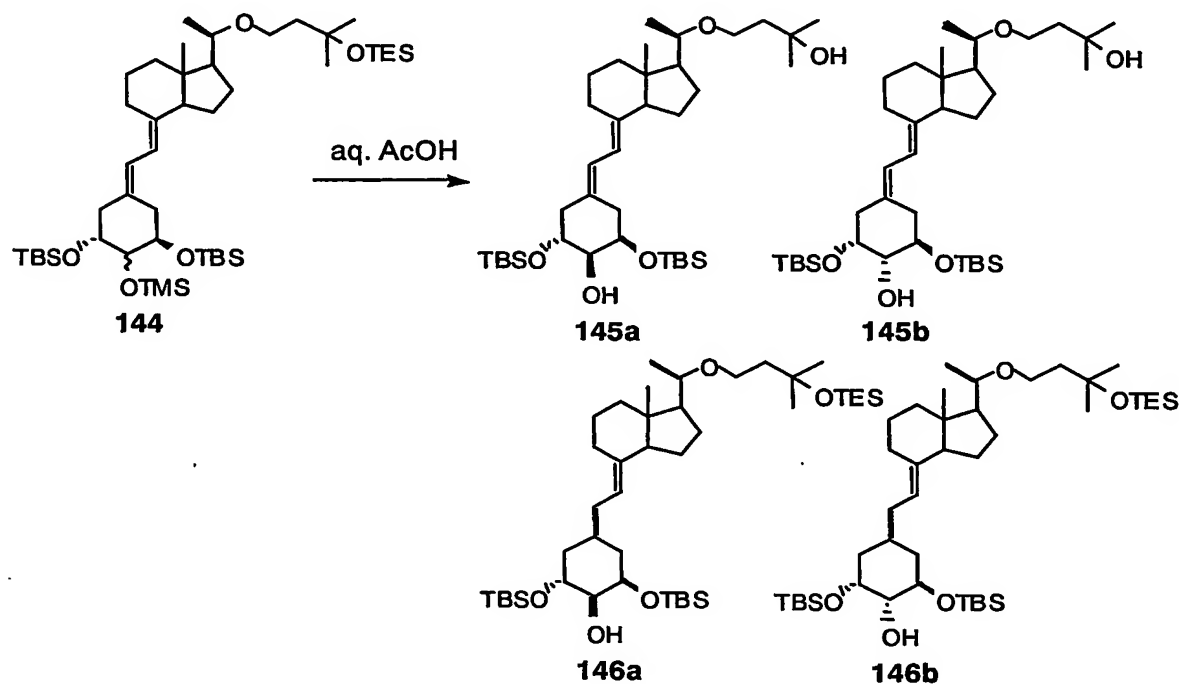
- 144b(マイナー生成物) ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.04~0.06 (12 H, Si-Me x 4), 0.12 (9 H, s, Si-Me x 3), 0.54 (3 H, s, H-18), 0.57 (6 H, q, $J=7.9$ Hz, SiCH_2 x 3), 0.86, 0.89 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 0.94 (9 H, t, $J=7.9$ Hz, SiCH_2CH_3 x 3), 1.08 (3 H, d, $J=5.9$ Hz, H-21), 1.21, 1.23 (each 3 H, s, H-26, 27), 2.80 (1 H, m, H-9), 3.26 (1 H, m, H-20), 3.32, 3.69 (each 1 H, m, H-23), 3.59 (1 H, m, H-2), 3.80 (1 H, m, H-3), 3.93 (1 H, m, H-1), 5.77 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.14 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

- 混合物のMS m/z (%): no M^+ , 704 (10), 647 (3), 618 (7), 572 (19), 486 (20), 469 (13),
25 383 (17), 309 (19), 75 (100).

(実施例 77) 20-エピ-1 α -[(t-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2 α ,25-ジヒドロキシ-および 20-エピ-1 α -[(t-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2 β ,25-ジヒドロキシ-22-オキサ-19-ノルピタミン D_3 t-ブチルジメチルシリルエーテル(化合物 145a,

145b) および 20-エピ-1 α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2 α -ヒドロキシ-および 20-エピ-1 α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2 β -ヒドロキシ-22-オキサ-25-[(トリエチルシリル)オキシ]-19-ノルピタミン D₃ *t*-ブチルジメチルシリルエーテル (化合物 146a, 146b)

5



化合物 144 (153.0 mg, 0.183 mmol, 約 3 : 2 の混合物) をテトラヒドロフラン／酢酸／水 (8 : 8 : 1; 4.25 ml) に溶解し、室温にて 16 時間攪拌した。反応液は酢酸エチルにて希釈し、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて飽和食塩水にて洗浄した。有機層は無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (6 g) にて精製し、5% 酢酸エチル／ヘキサン溶出部より化合物 146 を二種の立体異性体の混合物 (37.0 mg, 27%) として得た。更に 10% 酢酸エチル／ヘキサン溶出部より化合物 145 を二種の立体異性体の混合物 (77.1 mg, 65%) として得た。これらの混合物を構成する異性体 145a および 145b または 146a および 146b の比率は、それぞれ約 3 : 2 であった。

混合物の NMR データ

145a (主生成物) ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.06~0.10 (12 H, Si-Me x 4), 0.56 (3 H, s, H-18), 0.87, 0.88 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.14 (3 H, d, $J=5.9$ Hz, H-21), 1.22, 1.24 (each 3 H, s, H-26, 27), 2.80 (1 H, m, H-9), 3.28 (1 H, m, H-20), 3.46, 3.85 (each 1 H, m, H-23), 3.51 (1 H, m, H-2), 3.59 (1 H, s, OH), 3.92 (1 H, m, H-3), 4.00 (1 H, m, H-1), 5.78 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 6.16 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).

145b (マイナー生成物) ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.06~0.10 (12 H, Si-Me x 4), 0.54 (3 H, s, H-18), 0.86, 0.89 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 1.14 (3 H, d, $J=5.9$ Hz, H-21), 1.23, 1.24 (each 3 H, s, H-26, 27), 2.80 (1 H, m, H-9), 3.28 (1 H, m, H-20), 3.46, 3.85 (each 1 H, m, H-23), 3.59 (1 H, m, H-2), 3.59 (1 H, s, OH), 4.00 (2 H, m, H-3, 1), 5.78 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.19 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

混合物の MS m/z (%): 650 (M^+ , 2), 632 (8), 546 (6), 489 (8), 443 (10), 357 (8), 265 (22), 113(30), 75 (100).

混合物の NMR データ

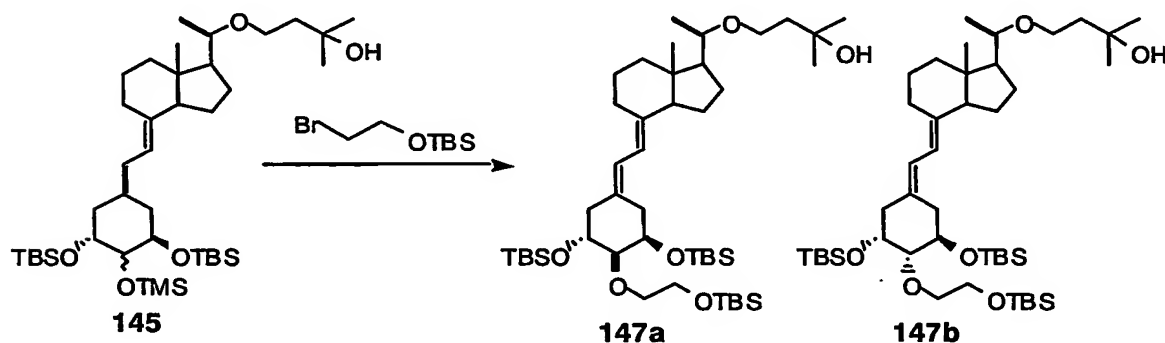
146a (主生成物) ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.06~0.10 (12 H, Si-Me x 4), 0.56 (3 H, s, H-18), 0.56 (6 H, q, $J=7.9$ Hz, SiCH_2 x 3), 0.87, 0.88 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 0.94 (9 H, t, $J=7.9$ Hz, SiCH_2CH_3 x 3), 1.09 (3 H, d, $J=5.9$ Hz, H-21), 1.21, 1.23 (each 3 H, s, H-26, 27), 2.81 (1 H, m, H-9), 3.26 (1 H, m, H-20), 3.32, 3.70 (each 1 H, m, H-23), 3.51 (1 H, m, H-2), 3.91 (1 H, m, H-3), 4.01 (1 H, m, H-1), 5.78 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 6.17 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).

146b (マイナー生成物) ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.06~0.10 (12 H, Si-Me x 4), 0.55 (3 H, s, H-18), 0.56 (6 H, q, $J=7.9$ Hz, SiCH_2 x 3), 0.86, 0.89 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 0.94 (9 H, t, $J=7.9$ Hz, SiCH_2CH_3 x 3), 1.09 (3 H, d, $J=5.9$ Hz, H-21), 1.21, 1.23 (each 3 H, s, H-26, 27), 2.81 (1 H, m, H-9), 3.26 (1 H, m, H-20), 3.32, 3.70 (each 1 H, m, H-23), 3.59 (1 H, m, H-2), 4.01 (2 H, m, H-1, 3), 5.78 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.20 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

混合物の MS m/z (%): 764 (M^+ , 1), 707 (1), 632 (4), 575 (2), 546 (3), 489 (4), 443 (5), 357 (20), 265 (11), 103 (31), 75 (100).

(実施例 78) 20-エピ-1 α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2 α -[2-(*t*-ブチル

ジメチルシリル)オキシ]-エトキシ]-および 20-エピ-1 α -[(t-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2 β -[2-(t-ブチルジメチルシリル)オキシ]-エトキシ]-22-オキサ-25-ヒドロキシ-19-ノルピタミン D₃ t-ブチルジメチルシリルエーテル (化合物 147a, 147b)



5

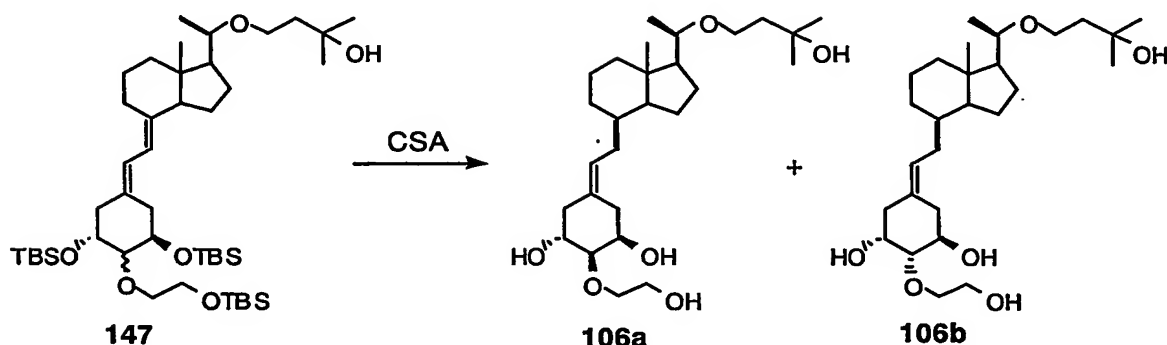
0 °Cに冷却した化合物 145 (73.5 mg, 0.113 mmol, 約 3 : 2 の混合物) の無水ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、水素化ナトリウム (135.0 mg, 3.375 mmol, 60% パラフィンリキッド) および(2-ブromoエトキシ)-t-ブチルジメチルシラン (118 μ l, 0.550 mmol) を加え激しく攪拌した。19 時間後、反応液に氷水を加え、酢酸エチル/ヘキサン (1 : 1) にて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g、10%~15% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物 147 を二種の立体異性体の混合物 (65.0 mg, 71%) として得た。この混合物を構成する異性体 147a および 147b の比率は約 3 : 2 であった。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.05~0.07 (18 H, Si-Me x 6), 0.54, 0.55 (ca. 2 : 3) (3 H, s, H-18), 0.86~0.89 (27 H, Si-tBu x 3), 1.13 (3 H, d, J =5.5 Hz, H-21), 1.23, 1.24 (each 3 H, s, H-26, 27), 2.80 (1 H, m, H-9), 3.2~4.1 (10 H, m, OCH₂CH₂O, H-1, 2, 3, 20, 23), 5.77 (1 H, H-7), 6.14 (1 H, H-6).

MS m/z (%): no M⁺, 790 (1), 676 (4), 658 (5), 572 (6), 526 (5), 397 (18), 233 (74), 75 (100).

(実施例 79) 20-エピ-1 α ,25-ジヒドロキシ-2 α -(2-ヒドロキシエトキシ)-およ

び 20-エピ-1 α ,25-ジヒドロキシ-2 β -(2-ヒドロキシエトキシ)-22-オキサ-19-ノルビ
タミン D₃ (化合物 106a, 106b)



5

化合物 147 (63.0 mg, 0.0778 mmol) の無水メタノール (1.5 ml) 溶液にカンファースルホン酸 (108.5 mg, 0.467 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g, 2% メタノール/酢酸エチル) にて精製し、化合物 106a と 106b の混合物 (33.0 mg, 91%, 約 3 : 2 の混合物) を得た。化合物 106a と 106b を含む混合物を HPLC (YMC-Pack ODS-AM SH-342-5, 150 x 20 mm, 25%水/メタノール) にて分離精製し、化合物 106a (13.9 mg) および化合物 106b (10.3 mg) を得た。

15 106a ¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.55 (3 H, s, H-18), 1.12 (3 H, d, *J*=5.9 Hz, H-21), 1.22, 1.23 (each 3 H, s, H-26, 27), 2.60 (1 H, dd, *J*=13.4, 4.5 Hz, H-4), 2.79 (1 H, m, H-9), 2.86 (1 H, dd, *J*=14.5, 4.8 Hz, H-10), 3.26 (1 H, m, H-20), 3.31 (1 H, dd, *J*=8.1, 2.7 Hz, H-2), 3.45 (1H, m, H-23), 3.57 (1 H, s, OH), 3.66 ~ 3.86 (5 H, m, OCH₂CH₂O, H-23), 3.92 (1 H, m, H-3), 4.14 (1 H, m, H-1), 5.79 (1 H, d, *J*=11.2 Hz, H-7), 6.33 (1 H, d, *J*=11.2 Hz, H-6).

20 UV λ_{max} (EtOH): 243 (ϵ 29600), 251 (ϵ 34500), 261 (ϵ 23200) nm.

MS m/z (%): 466 (M^+ , 39), 448 (30), 430 (13), 362 (14), 345 (12), 317 (13), 237 (9), 133 (20), 113 (50), 69 (100). HR-MS m/z : 466.3267 (Calcd for $C_{27}H_{46}O_6$: 466.3294).

106b ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.55 (3 H, s, H-18), 1.13 (3 H, d, $J=5.9$ Hz, H-21), 1.22, 1.24

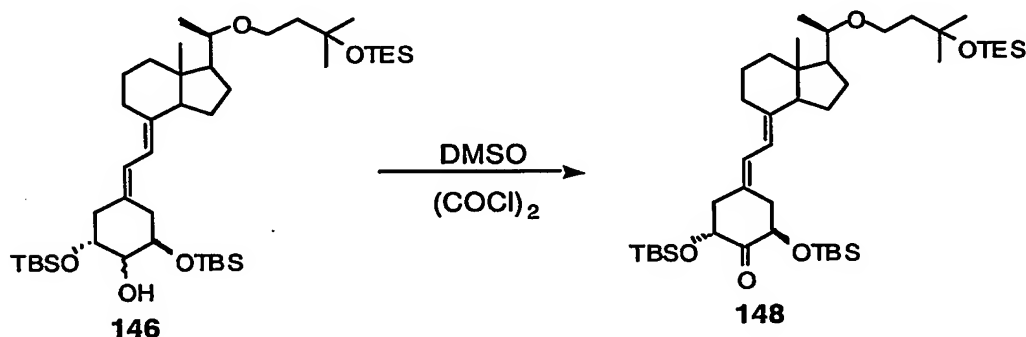
(each 3 H, s, H-26, 27), 2.34 (1 H, br. d, $J=14.1$ Hz, H-4), 2.48 (1 H, dm, $J=14.1$ Hz, H-4), 2.67 (1 H, br. s, OH), 2.79 (1 H, m, H-9), 3.07 (1 H, dd, $J=13.4, 3.8$ Hz, H-10), 3.27 (2 H, m, H-2, 20), 3.45 (1 H, m, H-23), 3.56 (1 H, s, OH), 3.64~3.87 (6 H, m, OCH₂CH₂O, H-1, 23), 4.17 (1H, m, H-3), 5.82 (1H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.27 (1H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

5 UV λ_{max} (EtOH): 243 (ϵ 32500), 251 (ϵ 37900), 261 (ϵ 25100) nm.

MS m/z (%): 466 (M^+ , 28), 448 (22), 430 (11), 362 (9), 345 (9), 317 (9), 237 (11), 133 (19), 113 (43), 69 (100). HR-MS m/z : 466.3300 (Calcd for $C_{27}H_{46}O_6$: 466.3294).

(実施例 80) 20-エピ-1 α -[(t-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2-オキソ-22-オ

10 キサ-25-[(トリエチルシリル)オキシ]-19-ノルピタミン D₃ t-ブチルジメチルシリルエーテル (化合物 148)

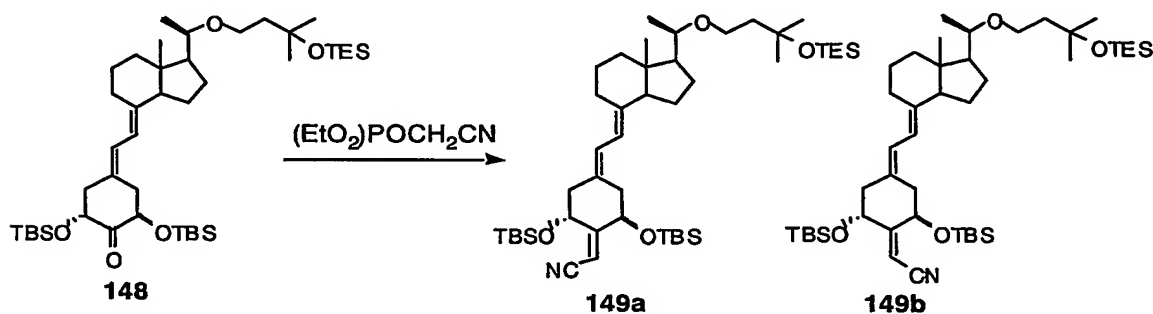


15 -78 ℃に冷却した二塩化オキサリル (8.3 μ l, 0.095 mmol) の無水塩化メチレン (1 ml) 溶液にジメチルスルホキシド (13.5 μ l, 0.190 mmol) の無水塩化メチレン (0.2 ml) 溶液を加え 5 分撹拌した後、化合物 146 (60.7 mg, 0.079 mmol, 約 3 : 2 の混合物) の無水塩化メチレン (1.2 ml) 溶液を加えた。-78 ℃で 15 分撹拌した後、トリエチルアミン (55 μ l, 0.397 mmol) を加え、-78 ℃で 30 分、0 ℃で 10
20 分撹拌した。反応混合物に氷水を加え、塩化メチレンにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g, 2% 酢酸エチル／ヘキサン) にて精製し、化合物 148 (59.5 mg, 98%) を単一化合物として得た。

148 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.057, 0.066, 0.070, 0.097 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.56 (3 H, s, H-18), 0.57 (6 H, q, $J=7.9$ Hz, SiCH_2 x 3), 0.87, 0.89 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 0.94 (9 H, t, $J=7.9$ Hz, SiCH_2CH_3 x 3), 1.09 (3 H, d, $J=5.9$ Hz, H-21), 1.21, 1.23 (each 3 H, s, H-26, 27), 2.45 (1 H, dd, $J=13.2, 8.7$ Hz), 2.52 (1 H, dd, $J=14.0, 4.0$ Hz), 2.70 (2 H, m), 2.81 (1 H, m, H-9), 3.26 (1 H, m, H-20), 3.32, 3.70 (each 1 H, m, H-23), 4.36 (1 H, dd, $J=6.3, 4.2$ Hz), 4.55 (1 H, dd, $J=8.7, 5.5$ Hz), 5.79 (1H, d, $J=11.0$ Hz, H-7), 6.37 (1H, d, $J=11.0$ Hz, H-6).

MS m/z (%): no M^+ , 705 (8), 573 (12), 487 (22), 355 (12), 103 (51), 75 (100).

- 10 (実施例 81) 20-エピ-1 α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2-シアノメチレン-22-オキサ-25-[(トリエチルシリル)オキシ]-19-ノルピタミン D_3 *t*-ブチルジメチルシリルエーテルの *E*-異性体および *Z*-異性体 (化合物 149a, 149b)



15

- 40 $^{\circ}\text{C}$ に冷却したジエチルシアノメチルホスホナート (51 μl , 0.315 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液に *n*-ブチルリチウム (202 μl , 0.315 mmol, 1.56 M ヘキサン溶液) を加え 15 分攪拌した後、化合物 148 (120.3 mg, 0.157 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1.2 ml) 溶液をゆっくり加えた。-40 $^{\circ}\text{C}$ で 1.5 時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (8 g, 1% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物 149 を二種の立体異性体の混合物 (120.6 mg,

97%) として得た。この混合物を構成する異性体 149a (*E*-異性体) および異性体 149b (*Z*-異性体) の比率は約 1:1 であった。

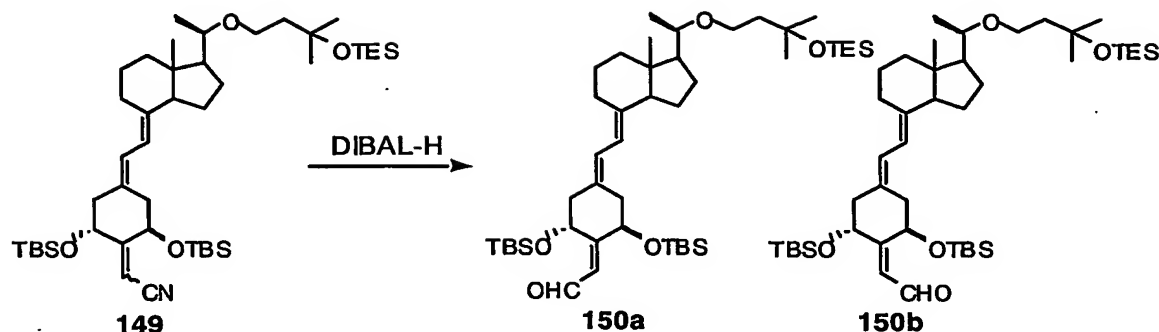
混合物の NMR データ

149a ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.05, 0.07, 0.10, 0.12 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.56 (3 H, s, H-18), 0.56 (6 H, q, $J=7.9$ Hz, SiCH_2 x 3), 0.84, 0.92 (each 9 H, s, 2 x Si-tBu x 2), 0.93 (9 H, t, $J=7.9$ Hz, SiCH_2CH_3 x 3), 1.09 (3 H, d, $J=5.9$ Hz, H-21), 1.21, 1.23 (each 3 H, s, H-26, 27), 2.31, 2.37 (each 1 H, m, H-4), 2.80 (1 H, m, H-9), 3.12 (1 H, m, H-10), 3.26 (1 H, m, H-20), 3.32, 3.69 (each 1 H, m, H-23), 4.46 (1 H, m, H-1), 4.99 (1 H, t, $J=2.8$ Hz, H-3), 5.47 (1 H, d, $J=1.8$ Hz, $\text{C}=\text{CHCN}$), 5.80 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 6.20 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).

149b ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.06, 0.08, 0.11, 0.13 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.56 (3 H, s, H-18), 0.56 (6 H, q, $J=7.9$ Hz, SiCH_2 x 3), 0.84, 0.92 (each 9 H, s, 2 x Si-tBu), 0.94 (9 H, t, $J=7.9$ Hz, SiCH_2CH_3 x 3), 1.09 (3 H, d, $J=5.9$ Hz, H-21), 1.21, 1.23 (each 3 H, s, H-26, 27), 2.61 (1 H, m, H-4), 2.82 (1 H, m, H-9), 2.99 (1 H, m, H-10), 3.26 (1 H, m, H-20), 3.32, 3.70 (each 1 H, m, H-23), 4.58 (1 H, ddd, $J=11.0, 5.9, 1.9$ Hz, H-3), 5.04 (1 H, t, $J=2.7$ Hz, H-1), 5.47 (1 H, d, $J=1.9$ Hz, $\text{C}=\text{CHCN}$), 5.77 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.33 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

混合物の MS m/z (%): 785 (M^+ , 2), 728 (8), 701 (12), 653 (6), 596 (9), 569 (16), 510 (17), 483 (11), 103 (66), 75 (100).

(実施例 82) 20-エピ-1 α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2-[2-(ホルミル)-エチリデン]-22-オキサ-25-[(トリエチルシリル)オキシ]-19-ノルピタミン D_3 *t*-ブチルジメチルシリルエーテルの *E*-異性体および *Z*-異性体 (化合物 150a, 150b)



-78 °Cに冷却した化合物 149 (77.0 mg, 0.098 mmol, 約 1 : 1 の混合物) の無水トルエン (1 ml) 溶液に水素化ジ-*iso*-ブチルアルミニウム (147 μ l, 0.147 mmol, 1.0 M トルエン溶液) を加え、2 時間攪拌した。反応液をヘキサンにて希釈し、直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー (8 g、5% 酢酸エチル／ヘキサン) にて精製し、化合物 150 を二種の立体異性体の混合物 (66.9 mg, 87%) として得た。この混合物を構成する異性体 150a (*E*-異性体) および異性体 150b (*Z*-異性体) の比率は約 1:1 であった。

10 混合物のNMRデータ

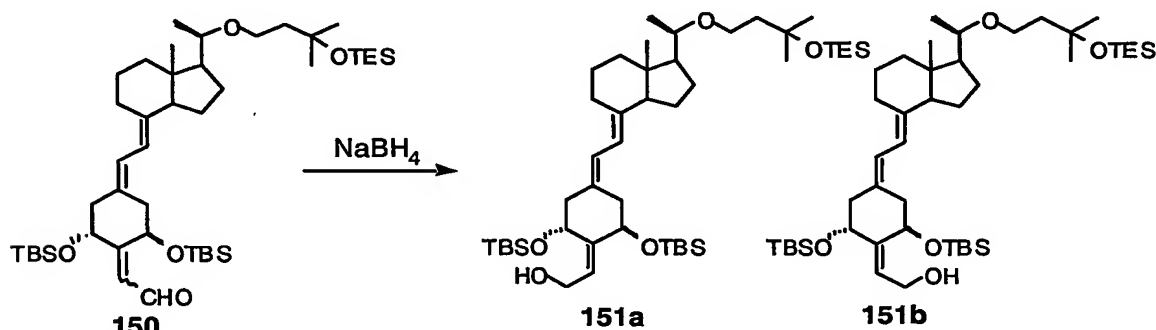
150a ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.01, 0.07, 0.09, 0.10 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.57 (3 H, s, H-18), 0.56 (6 H, q, $J=7.9$ Hz, SiCH_2 x 3), 0.84, 0.92 (each 9 H, s, Si-*t*Bu x 2), 0.94 (9 H, t, $J=7.9$ Hz, SiCH_2CH_3 x 3), 1.09 (3 H, d, $J=5.9$ Hz, H-21), 1.21, 1.23 (each 3 H, s, H-26, 27), 2.42 (2 H, m, H-4), 2.80 (1 H, m, H-9), 3.05 (1 H, dd, $J=12.8, 5.3$ Hz, H-10), 3.26 (1 H, m, H-20), 3.32, 3.69 (each 1 H, m, H-23), 4.57 (1 H, m, H-1), 5.46 (1 H, t, $J=3.3$ Hz, H-3), 5.83 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 6.15 (1 H, dd, $J=7.9, 1.1$ Hz, C=CH), 6.19 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6), 10.18 (1 H, d, $J=7.9$ Hz, CHO).

150b ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.02, 0.08, 0.10, 0.11 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.56 (3 H, s, H-18), 0.57 (6 H, q, $J=7.9$ Hz, SiCH_2 x 3), 0.84, 0.93 (each 9 H, s, Si-*t*Bu x 2), 0.94 (9 H, t, $J=7.9$ Hz, SiCH_2CH_3 x 3), 1.09 (3 H, d, $J=5.9$ Hz, H-21), 1.21, 1.23 (each 3 H, s, H-26, 27), 2.65 (1 H, m, H-4), 2.80 (1 H, m, H-9), 3.00 (1 H, m, H-10), 3.26 (1 H, m, H-20), 3.32, 3.71 (each 1 H, m, H-23), 4.69 (1 H, m, H-3), 5.54 (1 H, m, H-1), 5.78 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.16 (1 H, dd, $J=7.9, 1.1$ Hz, C=CH), 6.32 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6),

10.16 (1 H, d, $J=7.9$ Hz, CHO).

混合物の MS m/z (%): 788 (M^+ , 5), 731 (5), 656 (8), 627 (7), 599 (4), 524 (5), 495 (3), 409 (5), 103 (42), 75 (100).

- 5 (実施例 83) 20-エピ-1 α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2-[2-(ヒドロキシ)-エチリデン]-22-オキサ-25-[(トリエチルシリル)オキシ]-19-ノルピタミン D₃ *t*-ブチルジメチルシリルエーテルの *E*-異性体および *Z*-異性体 (化合物 151a, 151b)



0 °Cに冷却した化合物 150 (97.0 mg, 0.123 mmol, 約 1 : 1 の混合物) のメタノール/テトラヒドロフラン (2 : 1, 1.5 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (5.6 mg, 0.148 mmol) を加え、0.5 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g, 7% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物 151a (43.6 mg, *E*-異性体) および化合物 151b (35.5 mg, *Z*-異性体) を得た。全体収率は 81%であった。

混合物の NMR データ

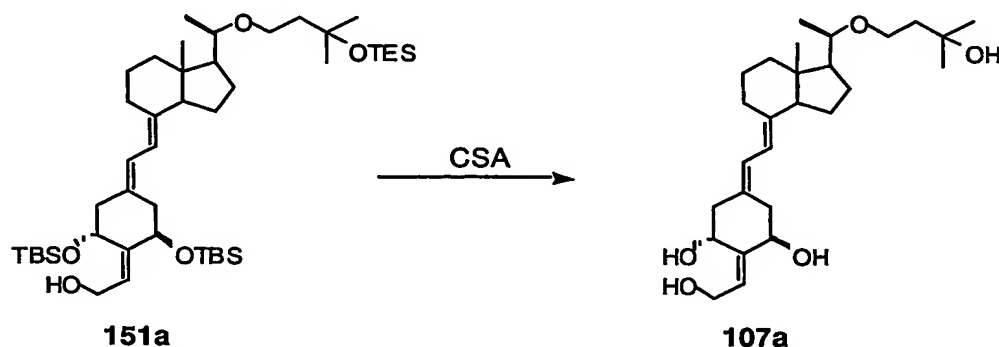
- 20 151a ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.01, 0.07, 0.08 (3 H, 3 H, 6 H, s, Si-Me x 4), 0.56 (3 H, s, H-18), 0.56 (6 H, q, $J=7.9$ Hz, SiCH₂ x 3), 0.85, 0.92 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 0.94 (9 H, t, $J=7.9$ Hz, SiCH₂CH₃ x 3), 1.09 (3 H, d, $J=5.9$ Hz, H-21), 1.21, 1.23 (each 3 H, s, H-26, 27), 2.31 (2 H, m, H-4), 2.80 (1 H, m, H-9), 2.88 (1 H, dd, $J=12.6, 4.6$ Hz, H-10), 3.26 (1

H, m, H-20), 3.32, 3.70 (each 1 H, m, H-23), 4.18, 4.31 (each 1 H, m, CH₂OH), 4.37 (1 H, m, H-1), 4.82 (1 H, t, *J*=3.8 Hz, H-3), 5.72 (1 H, m, C=CH), 5.83 (1 H, d, *J*=11.0 Hz, H-7), 6.15 (1 H, d, *J*=11.0 Hz, H-6).

151b ¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.01, 0.07, 0.08, 0.10 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.56 (3 H, s, H-18), 0.57 (6 H, q, *J*=7.9 Hz, SiCH₂ x 3), 0.84, 0.93 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 0.94 (9 H, t, *J*=7.9 Hz, SiCH₂CH₃ x 3), 1.09 (3 H, d, *J*=5.9 Hz, H-21), 1.21, 1.23 (each 3 H, s, H-26, 27), 2.55 (1 H, dd, *J*=12.5, 5.0 Hz, H-4), 2.83 (2 H, m, H-9, 10), 3.26 (1 H, m, H-20), 3.32, 3.70 (each 1 H, m, H-23), 4.22, 4.27 (each 1 H, m, CH₂OH), 4.48 (1 H, m, H-3), 4.86 (1 H, t, *J*=3.1 Hz, H-1), 5.72 (1 H, dt, *J*=7.0, 1.4 Hz, C=CH), 5.79 (1 H, d, *J*=11.1 Hz, H-7), 6.26 (1 H, d, *J*=11.1 Hz, H-6).

混合物の MS m/z (%): 790 (M^+ , 1), 772 (1), 733 (1), 658 (45), 627 (11), 526 (7), 508 (7), 376 (5), 103 (33), 75 (100).

(実施例 84) 20-エピ-1 α ,25-ジヒドロキシ-2-[2-(ヒドロキシ)-エチリデン]-22-オキサ-19-ノルビタミン D₃ (*E*-異性体) (化合物 107a)



化合物 151a (43.6 mg, 0.055 mmol) の無水メタノール (1 ml) 溶液にカンファースルホン酸 (76.8 mg, 0.331 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g, 2% メタノール/酢酸エチル) にて精製

し、化合物 107a (23.7 mg, 96%) を得た。更にこの化合物を HPLC (YMC-Pack ODS-AM SH-342-5, 150 x 20 mm, 20% 水/メタノール) にて精製し、純粋な化合物 107a (20.1 mg) を得た。

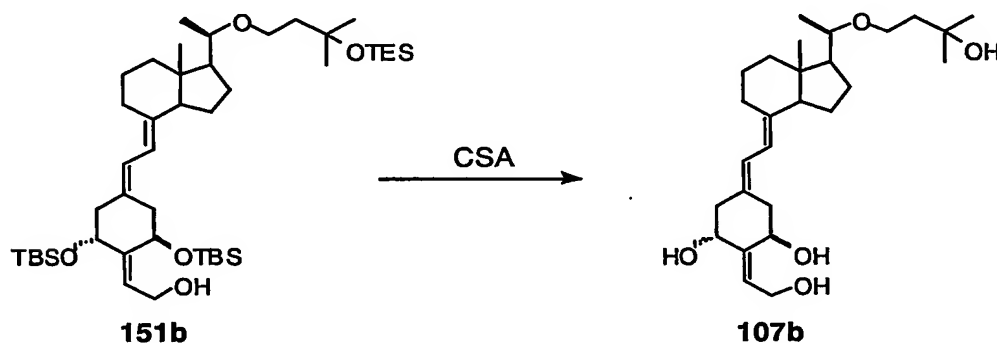
107a ¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.54 (3 H, s, H-18), 1.13 (3 H, d, *J*=5.9 Hz, H-21), 1.22, 1.23 (each 3 H, s, H-26, 27), 2.33, 2.43 (each 1 H, m, H-4), 2.79 (1 H, m, H-9), 3.12 (1 H, d, *J*=12.5, 4.4 Hz, H-10), 3.26 (1 H, m, H-20), 3.44 (1 H, m, H-23), 3.51, 3.58, 3.90 (each 1 H, br. s, OH x 3), 3.84 (1 H, dt, *J*=9.4, 4.3 Hz, H-23), 4.08 (1 H, dd, *J*=12.4, 5.2 Hz, CH₂OH), 4.33 (2 H, m, H-1, CH₂OH), 4.79 (1 H, m, H-3), 5.74 (1 H, m, C=CH), 5.84 (1 H, d, *J*=11.1 Hz, H-7), 6.26 (1 H, d, *J*=11.1 Hz, H-6).

10 UV λ_{max} (EtOH): 246 (ϵ 34600), 254 (ϵ 39700), 263 (ϵ 26500) nm.

MS m/z (%): 448 (M^+ , 9), 430 (8), 412 (14), 394 (26), 376 (12), 308 (13), 263 (12), 131 (20), 113 (39), 69 (100). HR-MS m/z : 448.3188 (Calcd for $C_{27}H_{44}O_5$: 448.3189).

(実施例 85) 20-エピ-1 α ,25-ジヒドロキシ-2-[2-(ヒドロキシ)-エチリデン]-

15 22-オキサ-19-ノルピタミン D₃ (Z-異性体) (化合物 107b)



化合物 151b (35.5 mg, 0.045 mmol) の無水メタノール (1 ml) 溶液にカンファ
20 ースルホン酸 (62.5 mg, 0.269 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液
に 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を
飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリ
カゲルカラムクロマトグラフィー (5 g, 2% メタノール/酢酸エチル) にて精製

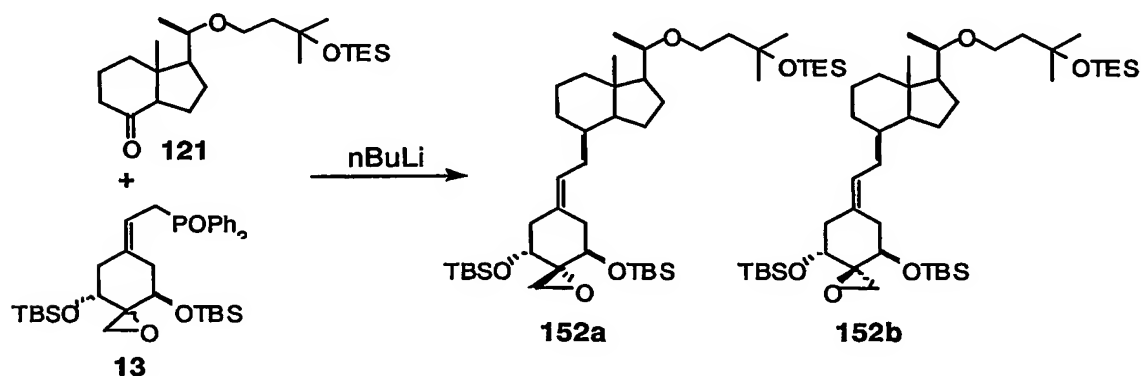
し、化合物 107b (19.3 mg, 96%) を得た。更にこの化合物を HPLC (YMC-Pack ODS-AM SH-342-5, 150 x 20 mm, 20% 水/メタノール) にて精製し、純粋な化合物 107b (17.6 mg) を得た。

107b ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.57 (3 H, s, H-18), 1.13 (3 H, d, $J=5.9$ Hz, H-21), 1.23, 1.24 (each 3 H, s, H-26, 27), 2.68 (1 H, dd, $J=12.6, 4.5$ Hz, H-4), 2.81 (1 H, m, H-9), 2.88 (1 H, d, $J=14.2, 3.5$ Hz, H-10), 3.28 (1 H, m, H-20), 3.45, 3.84 (each 1 H, m, H-23), 3.61 (1 H, s, OH), 4.14 (1 H, dd, $J=12.5, 5.6$ Hz, CH_2OH), 4.34 (1 H, dd, $J=12.5, 8.4$ Hz, CH_2OH), 4.44 (1 H, m, H-3), 4.84 (1 H, m, H-1), 5.75 (1 H, m, $\text{C}=\text{CH}$), 5.82 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 6.38 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).

10 UV λ_{max} (EtOH): 246 (ϵ 32300), 254 (ϵ 37100), 263 (ϵ 24600) nm.

MS m/z (%): 448 (M^+ , 7), 430 (7), 412 (14), 394 (25), 376 (12), 308 (13), 263 (12), 131 (21), 113 (39), 69 (100). HR-MS m/z : 448.3214 (Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_5$: 448.3189).

(実施例 86) 20-エピ-1 α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2 β ,2'-エポキシ-
 15 および 1 α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2 α ,2'-エポキシ-22-オキサ-25-[(トリ
 エチルシリル)オキシ]-19-ノルピタミン D_3 *t*-ブチルジメチルシリルエーテル (化
 合物 152a, 152b)



-78 $^\circ\text{C}$ に冷却した A 環ホスフィンオキシド体 13 (104.1 mg, 0.174 mmol, 約 3 : 1 の混合物) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液に、*n*-ブチルリチウム (110.1 μl , 0.174 mmol, 1.58 M ヘキサン溶液) を加え 15 分撹拌した後、22-オキ

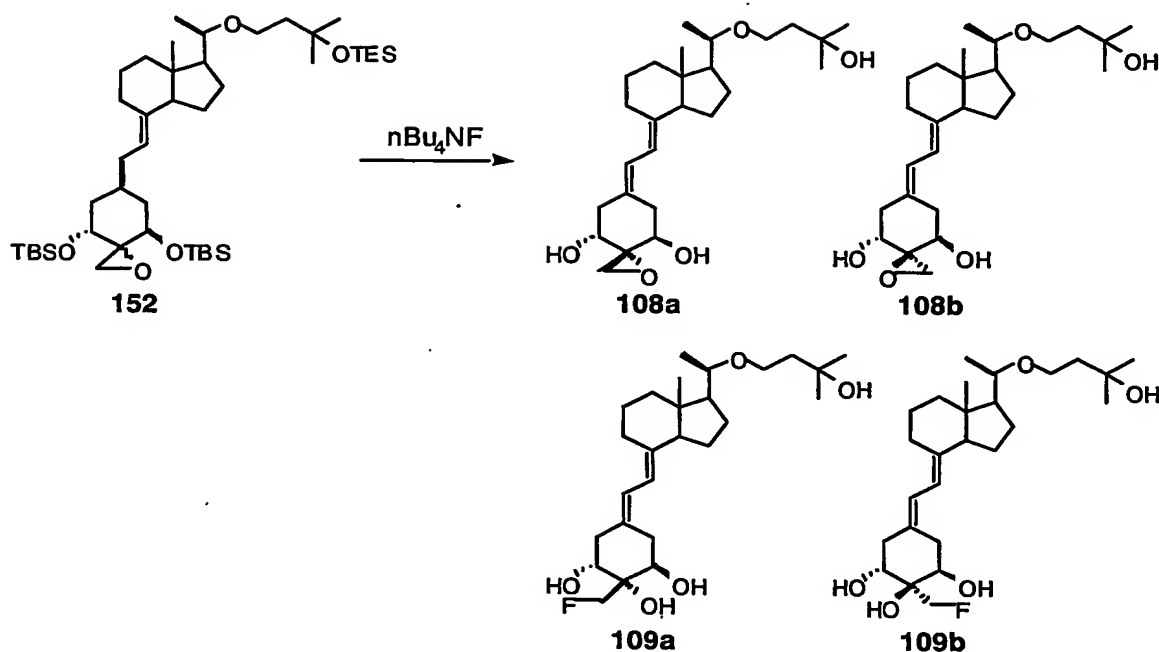
サグランドマンケトン体 121 (43.6 mg, 0.110 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1.3 ml) 溶液をゆっくり加えた。-78 °C から 0 °C まで徐々に昇温させながら 2 時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留
5 去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g, 2% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物 152 を二種の立体異性体の混合物 (49.8 mg, 58%) として得た。この混合物を構成する異性体 152a および 152b の比率は約 5 : 1 であった。15% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より未反応の化合物 121 (9.4 mg) を回収した。

10 混合物の NMR データ

152a (主生成物) ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.03~0.08 (12 H, Si-Me x 4), 0.56 (3 H, s, H-18), 0.57 (6 H, q, $J=7.9$ Hz, SiCH_2 x 3), 0.86, 0.88 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 0.94 (9 H, t, $J=7.9$ Hz, SiCH_2CH_3 x 3), 1.09 (3 H, d, $J=5.9$ Hz, H-21), 1.21, 1.23 (each 3 H, s, H-26, 27), 2.73, 2.82 (each 1 H, d, $J=5.6$ Hz, OCH_2), 3.25, 3.32 (each 1 H, m, H-20, 23), 3.71 (1
15 H, m, H-23), 3.82, 3.86 (each 1 H, m, H-1, 3), 5.80 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.22 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

152b (マイナー生成物) ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.03~0.08 (12 H, Si-Me x 4), 0.56 (3 H, s, H-18), 0.57 (6 H, q, $J=7.9$ Hz, SiCH_2 x 3), 0.86, 0.88 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 0.94 (9 H, t, $J=7.9$ Hz, SiCH_2CH_3 x 3), 1.09 (3 H, d, $J=5.9$ Hz, H-21), 1.21, 1.23 (each 3 H, s, H-
20 26, 27), 2.57, 2.92 (each 1 H, d, $J=5.5$ Hz, OCH_2), 3.25, 3.32 (each 1 H, m, H-20, 23), 3.71 (1 H, m), 3.82 (1 H, m), 4.04 (1 H, m), 5.82 (1 H, d, $J=11.0$ Hz, H-7), 6.28 (1 H, d, $J=11.0$ Hz, H-6).

(実施例 87) 20-エピ-1 α ,25-ジヒドロキシ-2 β ,2'-エポキシ-22-オキサ-19-ノル
25 ビタミン D₃ (化合物 108a)、20-エピ-1 α ,25-ジヒドロキシ-2 α ,2'-エポキシ-22-オキサ-19-ノルビタミン D₃ (化合物 108b)、20-エピ-1 α ,2 β ,25-トリヒドロキシ-2 α -フルオロメチル-22-オキサ-19-ノルビタミン D₃ (化合物 109a) および 20-エピ-1 α ,2 α ,25-トリヒドロキシ-2 β -フルオロメチル-22-オキサ-19-ノルビタミン D₃ (化合物 109b)



- 化合物 152 (49.8 mg, 0.064 mmol, 約 5:1 の混合物) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液にフッ化テトラブチルアンモニウム (0.385 ml, 0.385 mmol, 1 M テトラヒドロフラン溶液) を加え、室温にて 4 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g) にて精製し、60% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 109 を二種の立体異性体の混合物 (1.6 mg, 5%, 109a:109b=約 5:1) として得た。70% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 108 を二種の立体異性体の混合物 (23.0 mg, 83%, 108a:108b=約 5:1) として得た。化合物 108a と 108b を含む混合物を HPLC (LiChrosorb Si60, RT 250-4, 250 x 10 mm, ヘキサン:塩化メチレン:2-プロパノール=50:50:6) にて分離精製し、化合物 108a (9.46 mg) および化合物 108b (995 μg) を得た。化合物 109a と 109b を含む混合物を HPLC (YMC-Pack ODS-AM SH-342-5, 150 x 20 mm, 25% 水/メタノール) にて分離精製し、化合物 109a (813 μg) および化合物 109b (170 μg) を得た。

108a ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.56 (3 H, s, H-18), 1.13 (3 H, d, $J=5.9$ Hz, H-21), 1.22, 1.24

(each 3 H, s, H-26, 27), 2.29 (1 H, dd, $J=13.5$, 8.6 Hz, H-10), 2.40 (1 H, dd, $J=13.7$, 6.2 Hz, H-4), 2.60 (1 H, dd, $J=13.7$, 3.5 Hz, H-4), 2.81 (1 H, m, H-9), 2.83 (1 H, d, $J=4.8$ Hz, CH₂O), 2.94 (1 H, dd, $J=13.5$, 4.3 Hz, H-10), 3.07 (1 H, d, $J=4.8$ Hz, CH₂O), 3.27 (1 H, m), 3.45 (1 H, m), 3.82 (2 H, m), 3.98 (1 H, dd, $J=8.6$, 4.2 Hz), 5.83 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 6.39 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).

UV λ_{\max} (EtOH): 243, 251, 261 nm.

108b ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.56 (3 H, s, H-18), 1.14 (3 H, d, $J=5.9$ Hz, H-21), 1.23, 1.24 (each 3 H, s, H-26, 27), 2.31 (1 H, dd, $J=13.7$, 6.0 Hz, H-4), 2.36 (1 H, dd, $J=13.6$, 8.7 Hz, H-10), 2.72 (1 H, dd, $J=13.7$, 3.6 Hz, H-4), 2.81 (1 H, m, H-9), 2.85 (1 H, dd, $J=13.6$, 4.2 Hz, H-10), 2.94, 2.98 (each 1 H, d, $J=4.7$ Hz, CH₂O), 3.27 (1 H, m), 3.46 (1 H, m), 3.80~3.95 (3 H, m), 5.85 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 6.38 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

UV λ_{\max} (EtOH): 243, 251, 261 nm.

109a ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.54 (3 H, s, H-18), 1.13 (3 H, d, $J=5.9$ Hz, H-21), 1.23, 1.24 (each 3 H, s, H-26, 27), 2.48 (2 H, m, H-4), 2.55 (1 H, dd, $J=14.4$, 6.0 Hz, H-10), 2.67 (1 H, br. d, $J=14.4$ Hz, H-10), 2.78 (1 H, m, H-9), 3.27 (1 H, m, H-20), 3.45 (1 H, m, H-23), 3.48 (1 H, s, OH), 3.85 (2 H, m, H-3, 23), 3.97 (1 H, m, H-1), 4.72, 4.75 (each 1 H, dd, $J=47.5$, 9.7 Hz, CH₂F), 5.78 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 6.40 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).

¹⁹F NMR (CDCl₃) δ : -240.3 (t, $J=47.5$ Hz).

MS m/z (%): 454 (M^+ , 24), 436 (9), 416 (3), 380 (1), 323 (16), 303 (4), 287 (3), 69 (100).

20 UV λ_{\max} (EtOH): 243, 251, 261 nm.

HR-MS m/z : 454.3087 (Calcd for C₂₆H₄₃FO₅: 454.3095).

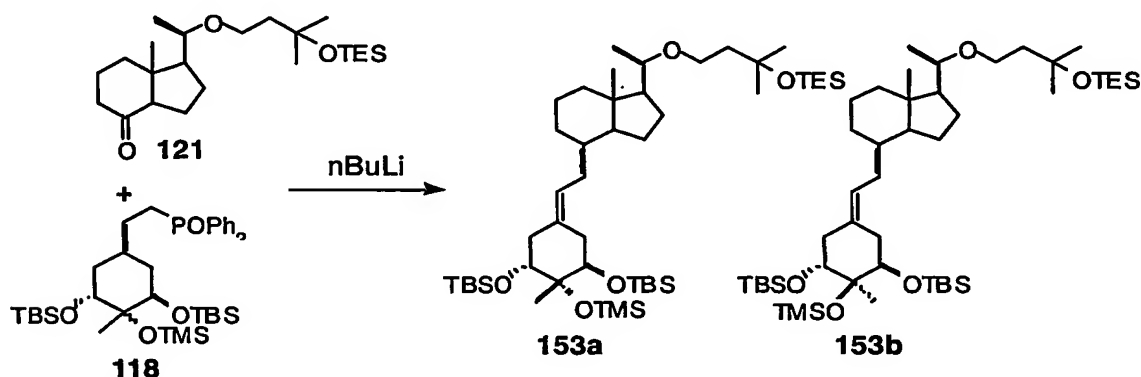
109b ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.56 (3 H, s, H-18), 1.14 (3 H, d, $J=6.0$ Hz, H-21), 1.23, 1.24 (each 3 H, s, H-26, 27), 2.75~2.90 (3 H, m, H-4, 9, 10), 3.28 (1 H, m, H-20), 3.45 (1 H, m, H-23), 3.48 (1 H, s, OH), 3.77 (1 H, m, H-3), 3.84 (1 H, m, H-23), 3.94 (1 H, m, H-1), 4.70, 4.76 (each 1 H, dd, $J=48.0$, 9.6 Hz, CH₂F), 5.83 (1 H, d, $J=11.3$ Hz, H-7), 6.29 (1 H, d, $J=11.3$ Hz, H-6). ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ : -240.4 (t, $J=48.0$ Hz).

MS m/z (%): 454 (M^+ , 30), 436 (9), 434 (10), 416 (3), 323 (16), 303 (6), 69 (100).

UV λ_{\max} (EtOH): 243, 251, 261 nm.

HR-MS m/z : 454.3109 (Calcd for C₂₆H₄₃FO₅: 454.3095).

- (実施例 88) 20-エピ-1 α -[(t-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2 β -[(トリメチルシリル)オキシ]-2 α -メチル-および 20-エピ-1 α -[(t-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2 α -[(トリメチルシリル)オキシ]-2 β -メチル-22-オキサ-25-[(トリエチルシリル)オキシ]-19-ノルピタミン D₃ t-ブチルジメチルシリルエーテル (化合物 153a, 153b)



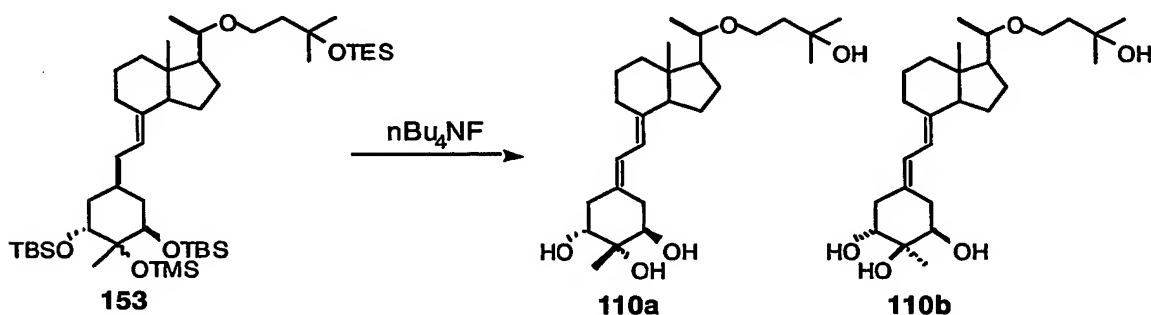
- 78 °C に冷却した A 環ホスフィンオキシド体 118 (214.7 mg, 0.32 mmol, 約 1 : 1 の混合物) の無水テトラヒドロフラン (3 ml) 溶液に、n-ブチルリチウム (202.9 μ l, 0.32 mmol, 1.58 M ヘキサン溶液) を加え 15 分攪拌した後、22-オキサグラウンドマンケトン体 121 (54.6 mg, 0.14 mmol) の無水テトラヒドロフラン (2 ml) 溶液をゆっくり加えた。-78 °C から -30 °C まで徐々に昇温させながら 3 時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (7 g, 3% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物 153 を二種の立体異性体の混合物 (52.1 mg, 44%) として得た。この混合物を構成する異性体 153a および 153b の比率は約 3 : 1 であった。また 5% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より未反応の化合物 121 (25.6 mg) を回収した。

153 ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.02~0.12 (21 H, Si-Me x 4, Si-Me₃), 0.5588 (3 H, s, H-18), 0.5598 (6 H, q, J =7.8 Hz, Si-CH₂CH₃ x 3), 0.83, 0.92 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 0.94 (9 H, t, J =7.8 Hz, Si-CH₂CH₃ x 3), 1.08 (3 H, d, J =5.9 Hz, H-21), 3.20~3.30 (2 H, m),

3.55~3.80 (3 H, m), 5.76, 5.82 (ca. 1:3) (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 6.04, 6.15 (ca. 3:1) (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).

MS m/z (%): 850 (M^+ , 3), 718 (74), 661 (5), 586 (100), 454 (3).

- 5 (実施例 89) $1\alpha,2\beta,25$ -トリヒドロキシ- 2α -メチル-22-オキサ-19-ノルビタミン D_3 (化合物 110a) および $1\alpha,2\alpha,25$ -トリヒドロキシ- 2β -メチル-22-オキサ-19-ノルビタミン D_3 (化合物 110b)



10

化合物 153 (52.1 mg, 0.061 mmol, 約 3:1 の混合物) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液にフッ化テトラブチルアンモニウム (0.490 ml, 0.490 mmol, 1 M テトラヒドロフラン溶液) を加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネ

- 15 シウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g) にて精製し、70% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より化合物 110 を二種の立体異性体の混合物 (25.7 mg, 96%) として得た。この混合物を構成する異性体 110a および 110b の比率は約 3 : 1 であった。化合物 110a と 110b を含む混合物を HPLC (YMC-Pack ODS-AM SH-342-5, 150 x 20 mm, 30% 水/メタノール) にて
- 20 分離精製し、化合物 110a (14.7 mg) および化合物 110b (4.43 mg) を得た。

110a 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 0.55 (3 H, s, H-18), 1.13 (3 H, d, $J=6.0$ Hz, H-21), 1.22, 1.24 (each 3 H, s, H-26, 27), 1.29 (3 H, s, Me), 2.47 (1 H, dd, $J=14.1, 3.3$ Hz, H-10), 2.64 (2 H, m, H-4, 10), 2.78 (1 H, m, H-9), 3.27 (1 H, m, H-20), 3.45 (1 H, m, H-23), 3.58 (1 H, s, OH), 3.72 (2 H, m, H-1, OH), 3.78 (1 H, m, H-3), 3.84 (1 H, m, H-23), 5.79 (1 H, d,

$J=11.1$ Hz, H-7), 6.33 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).

MS m/z (%): 436 (M^+ , 54), 418 (13), 400 (8), 305 (15), 69 (100).

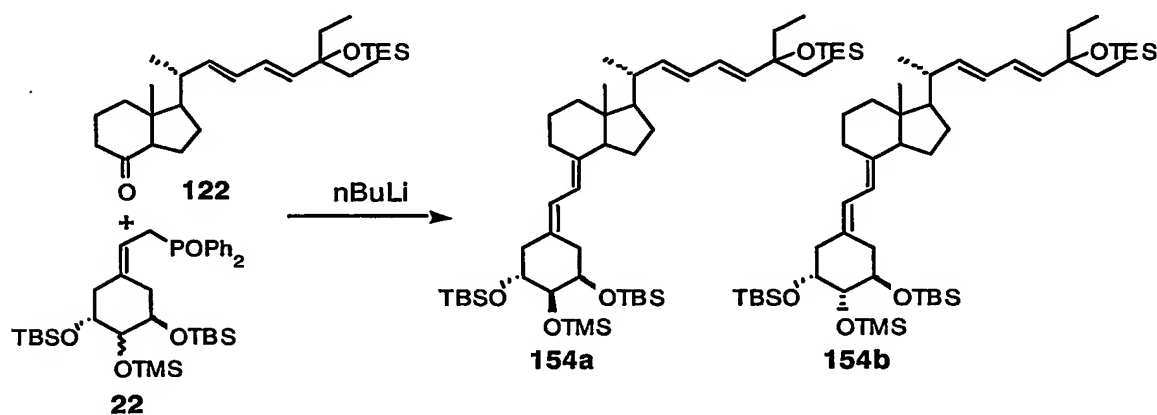
UV λ_{\max} (EtOH): 243, 251, 261 nm.

110b ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.54 (3 H, s, H-18), 1.13 (3 H, d, $J=6.0$ Hz, H-21), 1.23, 1.24
 5 (each 3 H, s, H-26, 27), 1.26 (3 H, s, Me), 2.36 (1 H, dd, $J=14.4, 4.6$ Hz), 2.54 (1 H, br. d, $J=13.8$ Hz), 2.78 (1 H, m, H-9), 2.92 (1 H, dd, $J=14.5, 4.5$ Hz), 3.26 (1 H, m, H-20), 3.45 (1 H, m, H-23), 3.57 (1 H, br. s, OH), 3.73 (3 H, m, H-1, 3, OH), 3.84 (1 H, m, H-23), 5.82 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 6.29 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).

UV λ_{\max} (EtOH): 243, 251, 261 nm.

10

(実施例 90) 24a,26a,27a-トリホモ-1 α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-
 2 α -[(トリメチルシリル)オキシ]-および 24a,26a,27a-トリホモ-1 α -[(*t*-ブチルジメチル
 シリル)オキシ]-2 β -[(トリメチルシリル)オキシ]-22,24-ジエン-25-[(トリエチル
 シリル)オキシ]-19-ノルピタミン D₃ *t*-ブチルジメチルシリルエーテル (化合物
 15 154a, 154b)



-78 °Cに冷却した A 環ホスフィンオキシド体 22 (260.0 mg, 0.394 mmol, 約 2 :
 1 の混合物) の無水テトラヒドロフラン (3 ml) 溶液に、*n*-ブチルリチウム (253
 20 μl , 0.394 mmol, 1.56 M ヘキサン溶液) を加え 15 分攪拌した後、C/D 環ケトン体
 122 (101.8 mg, 0.235 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液をゆっくり
 加えた。-78 °Cで 2 時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加

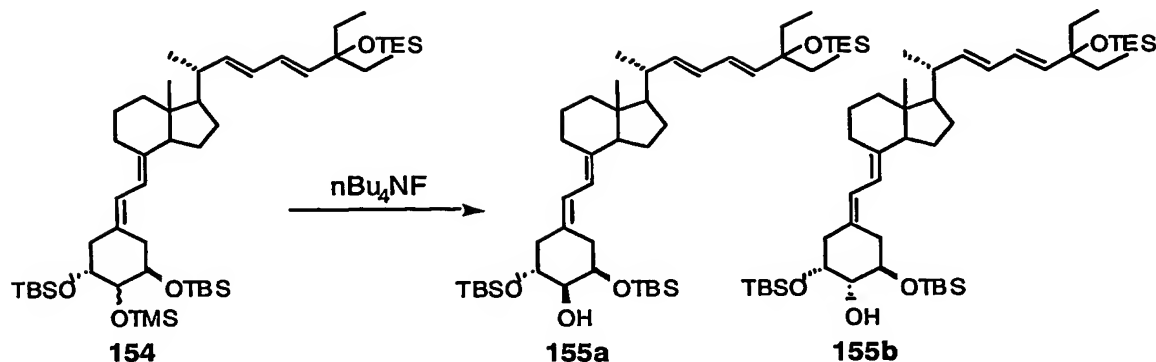
- え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（10 g）にて精製し、1% 酢酸エチル／ヘキサン溶出部より化合物 154 を二種の立体異性体の混合物（106.4 mg, 52%）として得た。この混合物を構成する異性体 154a および 154b の比率は約 3:2 であった。また、5% 酢酸エチル／ヘキサン溶出部より未反応の化合物 122（36.1 mg）を回収した。

混合物のNMRデータ

- 154a (主生成物) ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.039, 0.051, 0.059, 0.064 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.12 (9 H, s, Si-Me x 3), 0.56 (3 H, s, H-18), 0.56 (6 H, q, $J=7.9$ Hz, SiCH_2 x 3), 0.82 (6 H, t, $J=7.5$ Hz, H-26a, 27a), 0.868, 0.874 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 0.94 (9 H, t, $J=7.9$ Hz, SiCH_2CH_3 x 3), 1.06 (3 H, d, $J=6.6$ Hz, H-21), 2.80 (1 H, m, H-9), 3.53 (1 H, m, H-2), 3.80 (1 H, m, H-3), 3.88 (1 H, m, H-1), 5.52 (1H, d, $J=15.2$ Hz, H-24a, overlapped with H-22), 5.81 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 5.94 (1 H, dd, $J=14.9, 10.4$ Hz, H-23), 6.05 (1 H, dd, $J=15.2, 10.4$ Hz, H-24), 6.10 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).
- 154b (マイナー生成物) ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.039, 0.051, 0.059, 0.064 (each 3 H, s, Si-Me x 4), 0.12 (9 H, s, Si-Me x 3), 0.54 (3 H, s, H-18), 0.56 (6 H, q, $J=7.9$ Hz, SiCH_2 x 3), 0.82 (6 H, t, $J=7.5$ Hz, H-26a, 27a), 0.86, 0.89 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 0.94 (9 H, t, $J=7.9$ Hz, SiCH_2CH_3 x 3), 1.06 (3 H, d, $J=6.6$ Hz, H-21), 2.80 (1 H, m, H-9), 3.59 (1 H, m, H-2), 3.80 (1 H, m, H-3), 3.94 (1 H, m, H-1), 5.52 (1H, d, $J=15.2$ Hz, H-24a, overlapped with H-22), 5.78 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 5.94 (1 H, dd, $J=14.9, 10.4$ Hz, H-23), 6.05 (1 H, dd, $J=15.2, 10.4$ Hz, H-24), 6.13 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).

混合物の MS m/z (%): no M^+ , 740 (33), 683 (7), 608 (65), 551 (17), 505 (43), 459 (18), 324 (31), 149 (100), 75 (99).

- 25 (実施例 91) 24a,26a,27a-トリホモ-1 α ,2 α ,25-トリヒドロキシ-および 24a,26a,27a-トリホモ-1 α ,2 β ,25-トリヒドロキシ-22,24-ジエン-19-ノルピタミン D₃ (化合物 155a, 155b)



化合物 154 (55 mg, 0.063 mmol, 約 3 : 2 の混合物) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液に、トリエチルアミン (20 μ l) およびフッ化テトラブチルアンモニウム (504 μ l, 0.504 mmol, 1.0 M テトラヒドロフラン溶液) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g, 2% メタノール/酢酸エチル) にて精製し、化合物 155 を二種の立体異性体の混合物 (28.0 mg, 97%) として得た。この混合物を構成する異性体 155a および 155b の比率は約 3:2 であった。

10 混合物の NMR データ

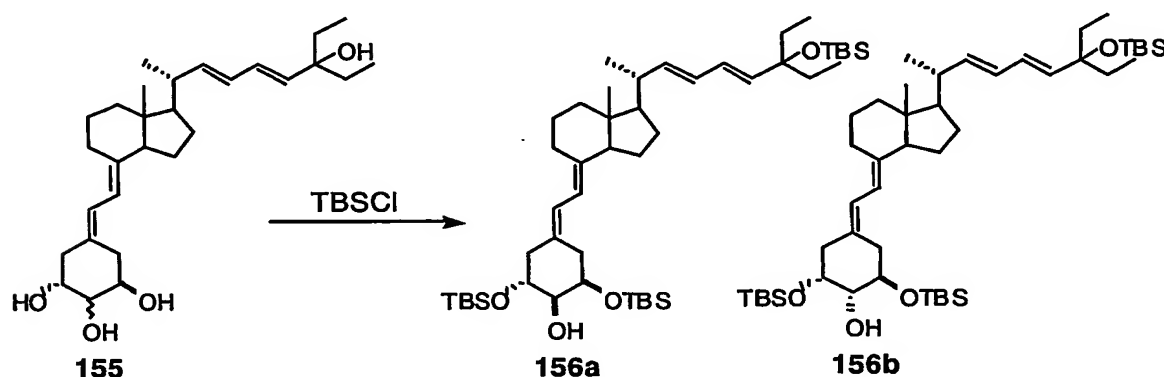
155a 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 0.57 (3 H, s, H-18), 0.87 (6 H, t, $J=7.4$ Hz, H-26a, 27a), 1.05 (3 H, d, $J=6.6$ Hz, H-21), 1.55, 1.56 (each 2 H, d, $J=7.4$ Hz, H-26, 27), 2.62 (1 H, dd, $J=12.8$, 4.1 Hz, H-4), 2.80 (1 H, m, H-9), 2.89 (1 H, dd, $J=14.7$, 4.3 Hz, H-10), 3.53 (1 H, dd, $J=8.2$, 2.9 Hz, H-2), 3.79 (1 H, m, H-3), 4.09 (1 H, m, H-1), 5.53 (1H, d, $J=15.2$ Hz, H-24a, overlapped with H-22), 5.80 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 5.98 (1 H, dd, $J=15.0$, 10.3 Hz, H-23), 6.15 (1 H, dd, $J=15.2$, 10.3 Hz, H-24), 6.37 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).

155b 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 0.57 (3 H, s, H-18), 0.87 (6 H, t, $J=7.4$ Hz, H-26a, 27a), 1.05 (3 H, d, $J=6.6$ Hz, H-21), 1.55, 1.56 (each 2 H, d, $J=7.4$ Hz, H-26, 27), 2.43 (2 H, m, H-4), 2.80 (1 H, m, H-9), 3.07 (1 H, dd, $J=13.2$, 4.9 Hz, H-10), 3.48 (1 H, dd, $J=8.8$, 3.0 Hz, H-2), 3.67 (1 H, m, H-3), 4.09 (1 H, m, H-1), 5.53 (1H, d, $J=15.2$ Hz, H-24a, overlapped with H-22), 5.83 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 5.98 (1 H, dd, $J=15.0$, 10.3 Hz, H-23), 6.15 (1 H, dd, $J=15.2$, 10.3 Hz, H-24), 6.29 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).

混合物の MS m/z (%): 458 (M^+ , 33), 440 (95), 422 (14), 404 (16), 386 (52), 318 (40),

289 (90), 237 (44), 149 (100).

- (実施例 92) 24a,26a,27a-トリホモ-1 α -[(t-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2 α -ヒドロキシ-および 24a,26a,27a-トリホモ-1 α -[(t-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2 β -ヒドロキシ-22,24-ジエン-25-[(t-ブチルジメチルシリル)オキシ]-19-ノルピタミン D₃ t-ブチルジメチルシリルエーテル (化合物 156a, 156b)



- 化合物 155 (48.0 mg, 0.105 mmol, 約 3 : 2 の混合物) の無水ジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液に、トリエチルアミン (117 μ l, 0.840 mmol)、t-ブチルジメチルシリルクロリド (63.9 mg, 0.424 mmol) および 4,4-ジメチルアミノピリジン (6.4 mg, 0.052 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウム乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g, 5% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物 156 を二種の立体異性体の混合物 (55.3 mg, 66%) として得た。この混合物を構成する異性体 156a および 156b の比率は約 3:2 であった。

混合物の NMR データ

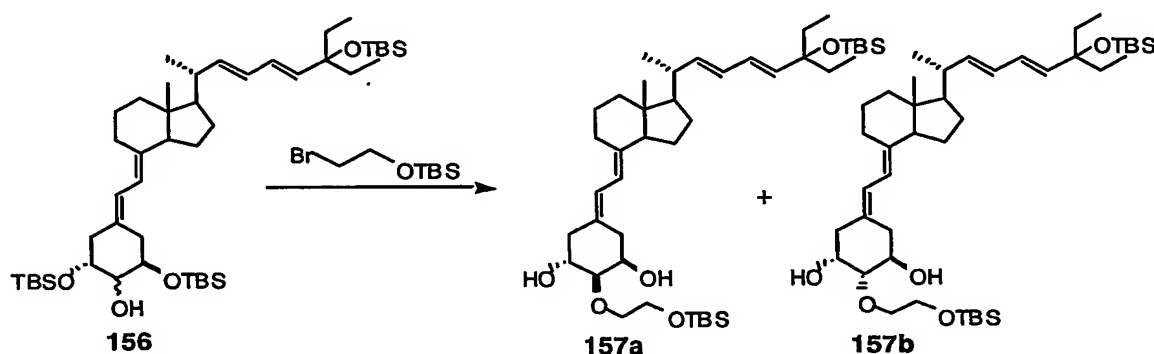
- 156a (主生成物) ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.06~0.10 (18 H, Si-Me x 6), 0.57 (3 H, s, H-18), 0.87 (6 H, t, J =7.5 Hz, H-26a, 27a), 0.86~0.92 (27 H, Si-tBu x 3), 1.06 (3 H, d, J =6.6 Hz, H-21), 1.54, 1.55 (each 2 H, d, J =7.5 Hz, H-26, 27), 2.80 (1 H, m, H-9), 3.51 (1 H, m, H-2), 3.92 (1 H, m, H-3), 4.00 (1 H, m, H-1), 5.53 (1H, d, J =15.3 Hz, H-24a), 5.55 (1 H, dd,

$J=15.2$, 8.5 Hz, H-22), 5.79 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 5.98 (1 H, dd, $J=15.2$, 10.4 Hz, H-23), 6.14 (2 H, m, H-6, 24).

156b (マイナー生成物) ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.06~0.10 (18 H, Si-Me x 6), 0.56 (3 H, s, H-18), 0.87 (6 H, t, $J=7.5$ Hz, H-26a, 27a), 0.86~0.92 (27 H, Si-tBu x 3), 1.06 (3 H, d, $J=6.6$ Hz, H-21), 1.54, 1.55 (each 2 H, d, $J=7.5$ Hz, H-26, 27), 2.80 (1 H, m, H-9), 3.59 (1 H, m, H-2), 4.00 (2 H, m, H-1, 3), 5.53 (1 H, d, $J=15.3$ Hz, H-24a), 5.55 (1 H, dd, $J=15.2$, 8.5 Hz, H-22), 5.79 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 5.98 (1 H, dd, $J=15.2$, 10.4 Hz, H-23), 6.14 (2 H, m, H-6, 24).

混合物の MS m/z (%): no M^+ , 668 (6), 611 (2), 536 (3), 479 (12), 386 (6), 149 (100), 75 (79).

(実施例 93) 24a,26a,27a-トリホモ-1 α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2 α -[2-(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-エトキシ]-および 24a,26a,27a-トリホモ-1 α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2 β -[2-(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-エトキシ]-22,24-ジエン-25-[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-19-ノルピタミン D_3 *t*-ブチルジメチルシリルエーテル (化合物 157a, 157b)



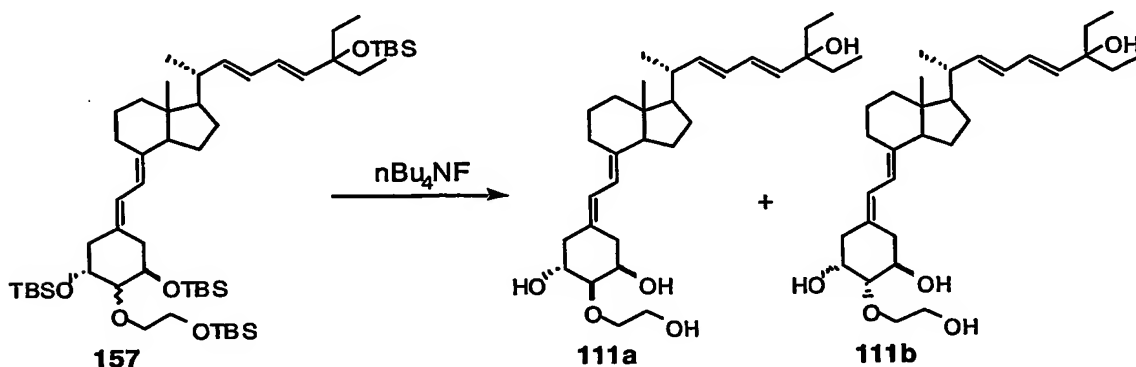
0 °Cに冷却した化合物 156 (52.4 mg, 0.065 mmol, 約 3 : 2 の混合物) の無水ジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液に、水素化ナトリウム (78.5 mg, 1.962 mmol, 60%パラフィンリキッド) および(2-プロモエトキシ)-*t*-ブチルジメチルシラン (68 μl , 0.317 mmol) を加え激しく攪拌した。18 時間後、反応液に氷水を加え、酢酸エチル/ヘキサン (1 : 1) にて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィー (10 g, 1%~10% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物 157 を二種の立体異性体の混合物 (44.8 mg, 71%) として得た。この混合物を構成する異性体 157a および 157b の比率は約 3:2 であった。

157 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.05~0.10 (24 H, Si-Me x 8), 0.55, 0.57 (ca. 2 : 3) (3 H, s, H-18),
 5 0.85 ~ 0.92 (42 H, 4 x Si-tBu, H-26a, 27a), 1.05 (3 H, d, $J=6.6$ Hz, H-21), 1.54, 1.55 (each 2 H, d, $J=7.5$ Hz, H-26, 27), 2.80 (1 H, m, H-9), 3.18~4.45 (7 H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, H-1, 3), 5.52 (1 H, d, $J=15.1$ Hz, H-24a), 5.54 (1 H, dd, $J=15.0, 8.6$ Hz, H-22), 5.79 (1 H, H-7), 5.97 (1 H, dd, $J=15.0, 10.4$ Hz, H-23), 6.15 (2 H, m, H-6, 24).
 MS m/z (%): no M^+ , 649 (14), 651 (11), 562 (12), 519 (24), 233 (100).

10

(実施例 94) 24a,26a,27a-トリホモ-1 α ,25-ジヒドロキシ-2 α -(2-ヒドロキシエトキシ)-および 24a,26a,27a-トリホモ-1 α ,25-ジヒドロキシ-2 β -(2-ヒドロキシエトキシ)-22,24-ジエン-19-ノルピタミン D₃ (化合物 111a, 111b)



15

化合物 157 (42.0 mg, 0.044 mmol, 約 3 : 2 の混合物) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液に、トリエチルアミン (30 μl) およびフッ化テトラブチルアンモニウム (350 μl , 0.350 mmol, 1.0 M テトラヒドロフラン溶液) を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g, 2% メタノール/酢酸エチル) にて精製し、化合物 111a と 111b の混合物 (20.0 mg, 91%) を得た。化合物 111a と 111b を含む混合物を HPLC (YMC-Pack ODS-AM SH-342-5, 150 x 20 mm, 20% 水/メ

20

タノール) にて分離精製し、化合物 111a (9.4 mg) および化合物 111b (8.3 mg) を得た。

111a ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.57 (3 H, s, H-18), 0.86 (6 H, t, $J=7.4$ Hz, H-26a, 27a), 1.04 (3 H, d, $J=6.6$ Hz, H-21), 1.54, 1.56 (each 2 H, d, $J=7.4$ Hz, H-26, 27), 2.61 (1 H, dd, $J=13.4$, 4.4 Hz, H-4), 2.80 (1 H, m, H-9), 2.86 (1 H, dd, $J=14.4$, 4.8 Hz, H-10), 3.32 (1 H, dd, $J=8.0$, 2.5 Hz, H-2), 2.72, 3.12, 3.48 (each 1 H, br. s, OH x 3), 3.67 ~ 3.81 (4 H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.93 (1 H, m, H-3), 4.15 (1 H, m, H-1), 5.53 (1H, d, $J=15.3$ Hz, H-24a, overlapped with H-22), 5.81 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 5.97 (1 H, dd, $J=15.0$, 10.3 Hz, H-23), 6.14 (1 H, dd, $J=15.3$, 10.3 Hz, H-24), 6.33 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).

10 UV λ_{max} (EtOH): 235 (ϵ 44000), 243 (ϵ 44200), 251 (ϵ 38000), 261 (ϵ 23800) nm.

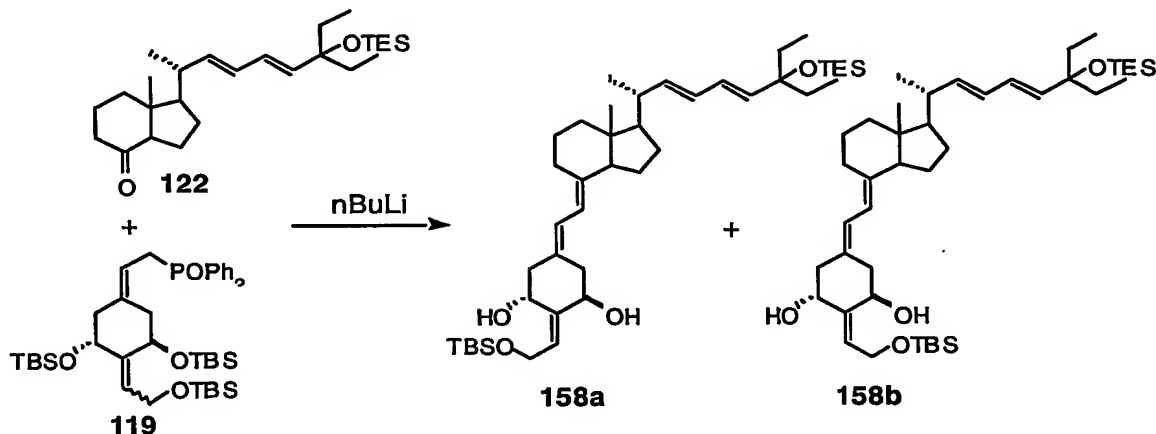
MS m/z (%): 502 (M^+ , 11), 484 (62), 466 (33), 448 (7), 386 (17), 333 (40), 237 (29), 149 (100), 133 (43), 93 (49). HR-MS m/z : 502.3658 (Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{O}_5$: 502.3658).

111b ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.56 (3 H, s, H-18), 0.86 (6 H, t, $J=7.5$ Hz, H-26a, 27a), 1.05 (3 H, d, $J=6.6$ Hz, H-21), 1.55, 1.56 (each 2 H, d, $J=7.5$ Hz, H-26, 27), 2.34, 2.47 (each 1 H, m, H-4), 2.64 (1 H, br. s, OH), 2.80 (1 H, m, H-9), 3.07 (1 H, dd, $J=13.2$, 4.0 Hz, H-10), 3.27 (1 H, dd, $J=8.7$, 2.6 Hz, H-2), 3.64 ~ 3.86 (5 H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, H-1), 4.16 (1 H, m, H-3), 5.53 (1H, d, $J=15.3$ Hz, H-24a, overlapped with H-22), 5.83 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 5.97 (1 H, dd, $J=15.0$, 10.3 Hz, H-23), 6.15 (1 H, dd, $J=15.3$, 10.3 Hz, H-24), 6.26 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).

20 UV λ_{max} (EtOH): 235 (ϵ 44000), 243 (ϵ 44500), 251 (ϵ 38900), 261 (ϵ 24000) nm.

MS m/z (%): 502 (M^+ , 13), 484 (78), 466 (39), 448 (7), 386 (13), 333 (48), 237 (27), 149 (100), 133 (46), 93 (49). HR-MS m/z : 502.3664 (Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{O}_5$: 502.3658).

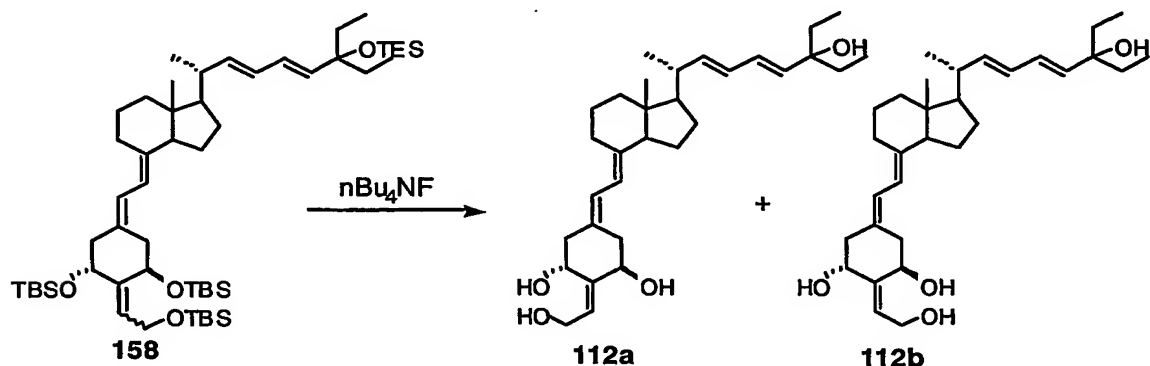
(実施例 95) 24a,26a,27a-トリホモ-1 α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2-[2-(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-エチリデン]-22,24-ジエン-25-[(トリエチルシリル)オキシ]-19-ノルピタミン D_3 *t*-ブチルジメチルシリルエーテルの *E*-異性体および *Z*-異性体 (化合物 158a, 158b)



-78 °Cに冷却した A 環ホスフィンオキシド体 119 (119.5 mg, 0.164 mmol, 約 4 : 1 の混合物) の無水テトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に、 n -ブチルリチウム (105 μl , 0.164 mmol, 1.56 M ヘキサン溶液) を加え 15 分攪拌した後、C/D 環ケトン体 122 (47.4 mg, 0.109 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液をゆっくり加えた。-78 °Cで 2 時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g) にて精製し、1% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より、化合物 158 を二種の立体異性体の混合物 (27.7 mg, 27%) として得た。この混合物を構成する異性体 158a および 158b の比率は約 6:1 であった。また、5% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より未反応の化合物 122 (27 mg, 57%) を回収した。

158 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.01~0.08 (18 H, Si-Me x 6), 0.571 (3 H, s, H-18), 0.569 (6 H, q, $J=7.9$ Hz, SiCH_2 x 3), 0.83 (6 H, t, $J=7.5$ Hz, H-26a, 27a), 0.84, 0.90, 0.92 (each 9 H, s, Si-tBu x 3), 0.94 (9 H, t, $J=7.9$ Hz, SiCH_2CH_3 x 3), 1.06 (3 H, d, $J=6.6$ Hz, H-21), 2.80 (1 H, m, H-9), 2.97, 3.28 (ca. 6 : 1) (1 H, dd, $J=12.5, 4.7$ Hz, H-10), 4.24 ~ 4.47 (3 H, m, H-1 or 3, CH_2OH), 4.79, 4.84 (ca. 6 : 1) (1 H, m, H-1 or 3), 5.52 (1 H, dd, $J=14.9, 8.3$ Hz, H-22), 5.53 (1H, d, $J=15.2$ Hz, H-24a), 5.61 (1 H, m, C=CH), 5.87 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 5.95 (1 H, dd, $J=14.9, 10.4$ Hz, H-23), 6.06 (1 H, dd, $J=15.2, 10.4$ Hz, H-24), 6.13 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).

(実施例 96) 24a,26a,27a-トリホモ-1 α ,25-ジヒドロキシ-2-[2-(ヒドロキシ)-エチリデン]-22,24-ジエン-19-ノルビタミン D₃ の *E*-異性体および *Z*-異性体 (化合物 112a, 112b)



化合物 158 (56 mg, 0.0595 mmol, 約 6 : 1 の混合物) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液に、トリエチルアミン (40 μ l) およびフッ化テトラブチルアンモニウム (476 μ l, 0.476 mmol, 1.0 M テトラヒドロフラン溶液) を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g, 2% メタノール/酢酸エチル) にて精製し、化合物 112a と 112b の混合物 (23.0 mg, 80%, 約 10 : 1 の混合物) を得た。化合物 112a と 112b を含む混合物を HPLC (LiChrosorb Si 60, Hibar RT 250-10, 250 x 10 mm, ヘキサン : 塩化メチレン : メタノール = 50 : 50 : 4) にて分離精製し、化合物 112a (17.1 mg, *E*-異性体) および化合物 112b (1.9 mg, *Z*-異性体) を得た。112a ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.56 (3 H, s, H-18), 0.87 (6 H, t, *J*=7.5, H-26a, 27a), 1.05 (3 H, d, *J*=6.5 Hz, H-21), 1.55, 1.56 (each 2 H, d, *J*=7.5 Hz, H-26, 27), 2.34, 2.44 (each 1 H, m, H-4), 2.81 (1 H, m, H-9), 3.14 (1 H, d, *J*=12.5, 4.3 Hz, H-10), 3.38, 3.74 (each 1 H, br. s, OH x 2), 4.09 (1 H, dd, *J*=12.3, 5.2 Hz, CH₂OH), 4.34 (2 H, m, H-1, CH₂OH), 4.80 (1 H, m, H-3), 5.53 (1H, d, *J*=15.4 Hz, H-24a, overlapped with H-22), 5.75 (1 H, m, C=CH), 5.88 (1 H, d, *J*=11.1 Hz, H-7), 5.97 (1 H, dd, *J*=15.0, 10.4 Hz, H-23), 6.15 (1 H, dd, *J*=15.4, 10.4 Hz, H-24), 6.27 (1 H, d, *J*=11.1 Hz, H-6).

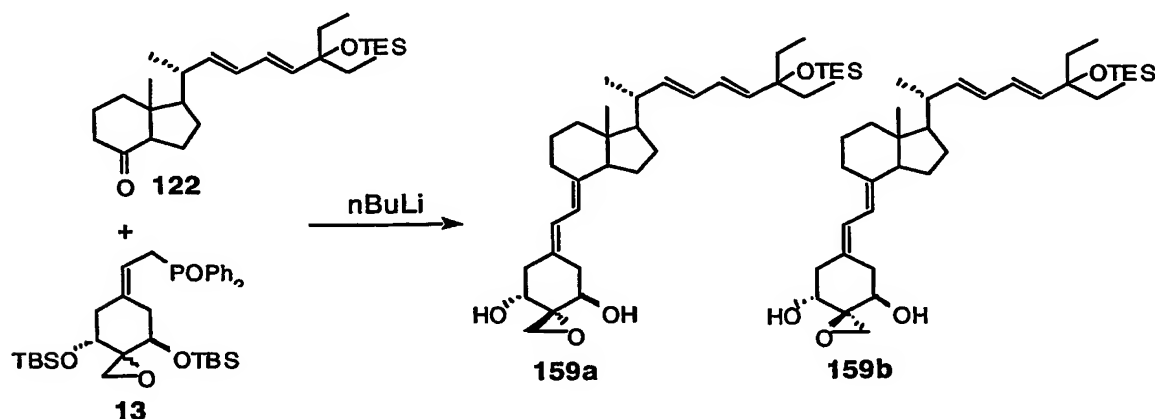
UV λ_{\max} (EtOH): 236 (ϵ 47300), 245 (ϵ 48000), 254 (ϵ 43200), 264 (ϵ 27200) nm.

MS m/z (%): 484 (M^+ , 7), 466 (15), 448 (17), 430 (44), 412 (34), 279 (33), 263 (25), 149 (100), 133 (35), 93 (38). HR-MS m/z : 484.3526 (Calcd for $C_{31}H_{48}O_4$: 484.3553).

112b 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 0.57 (3 H, s, H-18), 0.87 (6 H, t, $J=7.5$ Hz, H-26a, 27a), 1.05 (3 H, d, $J=6.6$ Hz, H-21), 1.55, 1.56 (each 2 H, d, $J=7.5$ Hz, H-26, 27), 2.22 (1 H, m, H-4),
 5 2.33 (1 H, m, H-10), 2.70 (1 H, dd, $J=13.0, 4.7$ Hz, H-4), 2.82 (2 H, m, H-9, 10), 4.25 (1 H, dd, $J=12.6, 6.4$ Hz, CH_2OH), 4.38 (1 H, dd, $J=12.6, 7.3$ Hz, CH_2OH), 4.46 (1 H, m, H-3), 4.87 (1 H, t, $J=4.2$ Hz, H-1), 5.54 (1H, d, $J=15.3$ Hz, H-24a, overlapped with H-22),
 10 5.84 (2 H, m, H-7, C=CH), 5.98 (1 H, dd, $J=15.0, 10.3$ Hz, H-23), 6.15 (1 H, dd, $J=15.3, 10.3$ Hz, H-24), 6.40 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).

MS m/z (%): 484 (M^+ , 4), 466 (12), 448 (16), 430 (44), 412 (38), 279 (35), 263 (32), 149 (100), 133 (39), 93 (42). HR-MS m/z : 484.3561 (Calcd for $C_{31}H_{48}O_4$: 484.3553).

(実施例 97) 24a,26a,27a-トリホモ-1 α -[(t-ブチルジメチルシリル)オキシ]-
 15 2 β ,2'-エポキシ-および 24a,26a,27a-トリホモ-1 α -[(t-ブチルジメチルシリル)オキシ]-
 シ]-2 α ,2'-エポキシ-22,24-ジエン-25-[(トリエチルシリル)オキシ]-19-ノルビタミン
 D₃ t-ブチルジメチルシリルエーテル (化合物 159a, 159b)

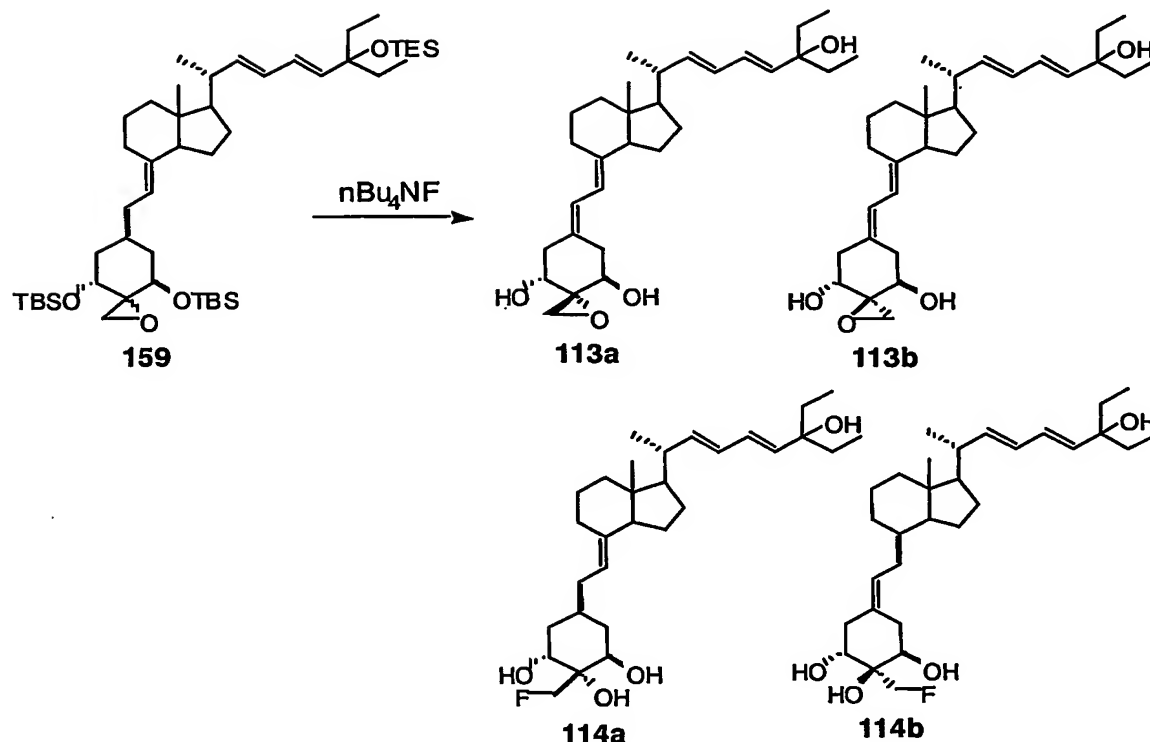


20 -78 °Cに冷却した A 環ホスフィンオキシド体 13 (260 mg, 0.434 mmol, 約 3 : 1
 の混合物) の無水テトラヒドロフラン (2 ml) 溶液に、n-ブチルリチウム (276
 μ l, 0.436 mmol, 1.58 M ヘキサン溶液) を加え 15 分攪拌した後、C/D 環ケトン体

122 (100 mg, 0.231 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1.5 ml) 溶液をゆっくり加えた。-78 °C から -20 °C まで徐々に昇温させながら 3 時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g, 2% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物 159 を二種の立体異性体の混合物 (31.1 mg, 17%) として得た。この混合物を構成する異性体 159a および 159b の比率は約 10 : 1 であった。5% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より未反応の化合物 122 (48.0 mg) を回収した。

159 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.02, 0.05 (each 3 H, s, Si-Me x 2), 0.06 (6 H, Si-Me x 2), 0.567 (6 H, q, $J=7.9$ Hz, SiCH_2 x 3), 0.570 (3 H, s, H-18), 0.82 (6 H, t, $J=7.5$ Hz, H-26a, 27a), 0.86, 0.87 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 0.94 (9 H, t, $J=7.9$ Hz, SiCH_2CH_3 x 3), 1.06 (3 H, d, $J=6.6$ Hz, H-21), 3.80 (1 H, m), 3.87 (1 H, m), 5.52 (1H, d, $J=15.0$ Hz, H-24a, overlapped with H-22), 5.81 (1 H, d, $J=11.1$, H-7), 5.80~6.08 (3 H, m), 6.21, 6.27 (ca. 10:1) (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7).

(実施例 98) 24a,26a,27a-トリホモ-1 α ,25-ジヒドロキシ-2 β ,2'-エポキシ-および 24a,26a,27a-トリホモ-1 α ,25-ジヒドロキシ-2 α ,2'-エポキシ-22,24-ジエン-19-ノルピタミン D₃ (化合物 113a, 113b) ならびに 24a,26a,27a-トリホモ-1 α ,2 β ,25-トリヒドロキシ-2 α -メチル-および 24a,26a,27a-トリホモ-1 α ,2 α ,25-トリヒドロキシ-22,24-ジエン-19-ノルピタミン D₃ (化合物 114a, 114b)



- 化合物 159 (34.0 mg, 0.042 mmol, 約 10 : 1 の混合物) の無水テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液に、トリエチルアミン (75 μl) およびフッ化テトラブチルアンモニウム (251 μl , 0.24 mmol, 1.0 M テトラヒドロフラン溶液) を加え、室温で 7.5 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g) にて精製し、50% 酢酸エチル／ヘキサン溶出部より化合物 114 を二種の立体異性体の混合物 (1.5 mg, 7%) として得た。
- また、70% 酢酸エチル／ヘキサン溶出部より化合物 113 を二種の立体異性体の混合物 (14.7 mg, 75%) として得た。これらの混合物の ^1H NMR スペクトルでは、各異性体由来のシグナルが互いに重なり、正確な異性体の比率を求めることはできなかった。

- 化合物 113a および 113b を含む混合物を HPLC (LiChrosorb Si 60, Hibar RT 250-10, 250 x 10 mm, hexane : CH_2Cl_2 : MeOH = 40 : 60 : 5) にて分離精製し、化合物 113a (4.73 mg) および化合物 113b (628 μg) を得た。

113a ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.57 (3 H, s, H-18), 0.87 (6 H, t, $J=7.4$ Hz, H-26a, 27a), 1.06 (3 H, d, $J=6.5$ Hz, H-21), 2.31 (1 H, dd, $J=13.4$, 8.6 Hz, H-10), 2.40 (1 H, dd, $J=13.6$, 6.2 Hz, H-4), 2.61 (1 H, dd, $J=13.6$, 3.3 Hz, H-4), 2.80 (1 H, m, H-9), 2.84 (1 H, d, $J=4.7$ Hz, OCH), 2.95 (1 H, dd, $J=13.4$, 4.1 Hz, H-10), 3.08 (1 H, d, $J=4.7$ Hz, OCH), 5.53 (1 H, d, $J=15.5$ Hz, H-24a, overlapped with H-22), 5.68 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 5.97 (1 H, dd, $J=15.0$, 10.3 Hz, H-23), 6.15 (1 H, dd, $J=15.5$, 10.3 Hz, H-24), 6.39 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).

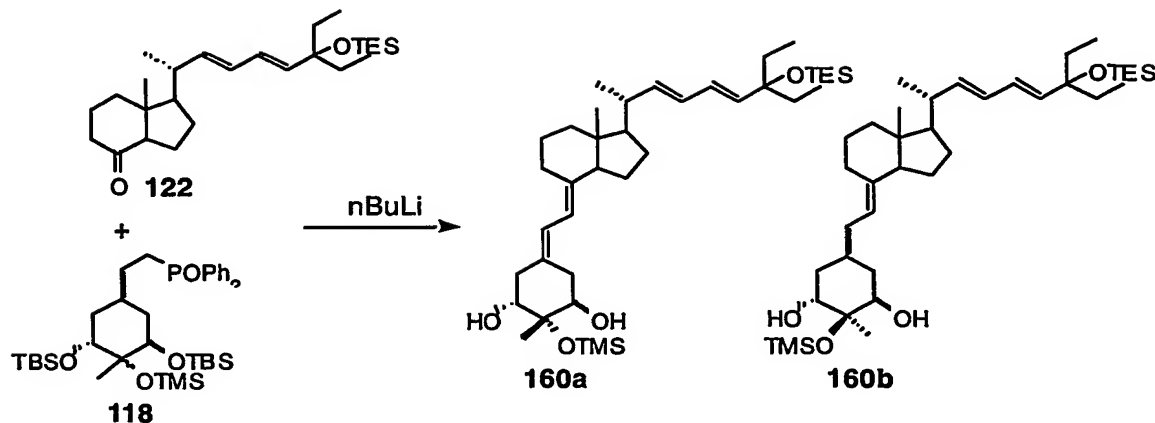
UV λ_{max} (EtOH): 235, 243, 251, 261 nm.

113b ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.58 (3 H, s, H-18), 0.87 (6 H, t, $J=7.6$ Hz, H-26a, 27a), 1.06 (3 H, d, $J=6.6$ Hz, H-21), 2.28~2.38 (2 H, m, H-4, 10), 2.71 (1 H, dd, $J=13.8$, 3.5 Hz, H-4), 2.80 (1 H, m, H-9), 2.86 (1 H, dd, $J=13.2$, 4.2 Hz, H-10), 2.94, 2.99 (each 1 H, d, $J=4.7$ Hz, OCH_2), 5.53 (1 H, d, $J=15.2$ Hz, H-24a, overlapped with H-22), 5.87 (1 H, d, $J=11.0$ Hz, H-7), 5.98 (1 H, dd, $J=15.0$, 10.3 Hz, H-23), 6.16 (1 H, dd, $J=15.2$, 10.3 Hz, H-24), 6.38 (1 H, d, $J=11.0$ Hz, H-6).

UV λ_{max} (EtOH): 234, 243, 251, 261 nm.

114 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.55 (3 H, s, H-18), 0.88 (6 H, t, $J=7.5$ Hz, H-26a, 27a), 1.05 (3 H, d, $J=6.6$ Hz, H-21), 3.87, 3.97 (each 1 H, m, H-1, 3), 4.72, 4.76 (each 1 H, dd, $J=48.0$, 9.7 Hz, CH_2F), 5.53 (1 H, d, $J=15.1$ Hz, H-24a, overlapped with H-22), 5.80 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 5.97 (1 H, dd, $J=15.0$, 10.3 Hz, H-23), 6.15 (1 H, dd, $J=15.1$, 10.3 Hz, H-24), 6.40 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6). ^{19}F NMR (CDCl_3) δ : -240.5 (t, $J=48.0$ Hz).

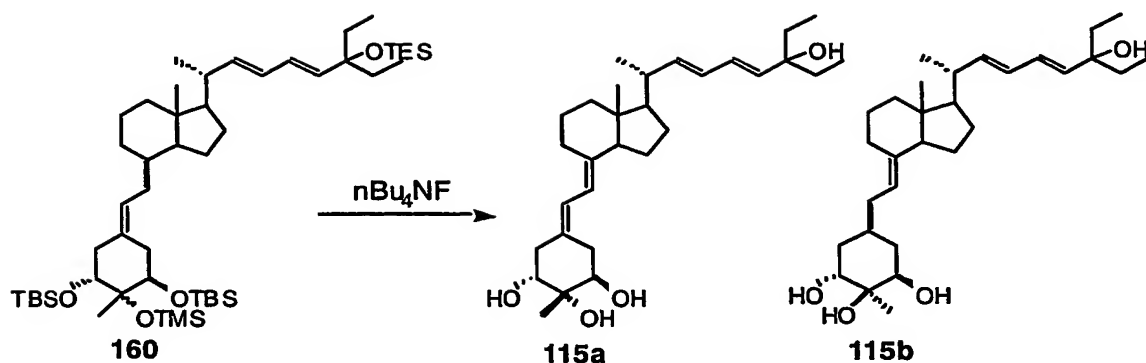
(実施例 99) 24a,26a,27a-トリホモ-1 α -[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-2 β -
 [(トリメチルシリル)オキシ]-2 α -メチル-および 24a,26a,27a-トリホモ-1 α -[(*t*-ブチル
 ジメチルシリル)オキシ]-2 α -[(トリメチルシリル)オキシ]-2 β -メチル-22,24-ジエン-
 25-[(トリエチルシリル)オキシ]-19-ノルピタミン D_3 *t*-ブチルジメチルシリルエー
 テル (化合物 160a, 160b)



-78 °C に冷却した A 環ホスフィンオキシド体 118 (253.9 mg, 0.377 mmol, 約 1 : 1 の混合物) の無水テトラヒドロフラン (2.5 ml) 溶液に、n-ブチルリチウム (238.6 μ l, 0.377 mmol, 1.58 M ヘキサン溶液) を加え 15 分攪拌した後、C/D 環ケ
 5 トン体 122 (84.0 mg, 0.194 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1.5 ml) 溶液をゆっくり加えた。-78 °C から -30 °C まで徐々に昇温させながら 3 時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (6 g, 1% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製
 10 し、化合物 160 を二種の立体異性体の混合物 (44.6 mg, 26%) として得た。この混合物を構成する異性体 160a および 160b の比率は約 1 : 2 であった。5% 酢酸エチル/ヘキサン溶出部より未反応の化合物 122 (47.0 mg) を回収した。

160 ¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.02~0.09 (12 H, Si-Me x 4), 0.11, 0.12 (ca. 1:2) (9 H, s, Si-Me x 3), 0.569 (3 H, s, H-18), 0.570 (6 H, q, J =7.6 Hz, Si-CH₂CH₃ x 3), 0.82 (6 H, t, J =7.5
 15 Hz, H-26a, 27a), 0.83, 0.92 (each 9 H, s, Si-tBu x 2), 0.94 (9 H, t, J =7.6 Hz, Si-CH₂CH₃ x 3), 1.06 (3 H, d, J =6.6 Hz, H-21), 3.56 (1 H, m), 3.60, 3.70 (ca. 2:1) (1 H, m), 5.52 (1 H, d, J =15.2 Hz, H-24a, overlapped with H-22), 5.78, 5.84 (ca. 1:2) (1 H, d, J =11.2 Hz, H-7), 5.90~6.15 (3 H, m).

20 (実施例 100) 24a,26a,27a-トリホモ-1 α ,2 β ,25-トリヒドロキシ-2 α -メチル-および 24a,26a,27a-トリホモ-1 α ,2 α ,25-トリヒドロキシ-2 β -メチル-22,24-ジエン-19-ノルビタミン D₃ (化合物 115a, 115b)



化合物 160 (56.0 mg, 0.063 mmol, 約 2 : 1 の混合物) の無水テトラヒドロフラン (1.5 ml) 溶液に、トリエチルアミン (75 μl) およびフッ化テトラブチルアンモニウム (505 μl , 0.505 mmol, 1.0 M テトラヒドロフラン溶液) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g, 60% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、化合物 115 を二種の立体異性体の混合物 (25.1 mg, 84%, 約 5:4 の混合物) として得た。

化合物 115a および 115b を含む混合物を HPLC (YMC-Pack ODS-AM SH-342-5, 150 x 20 mm, 20% 水/メタノール) にて精製し、化合物 115a (5.25 mg) および化合物 115b (6.68 mg) を得た

115a ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.56 (3 H, s, H-18), 0.88 (6 H, t, $J=7.5$ Hz, H-26a, 27a), 1.05 (3 H, d, $J=6.6$ Hz, H-21), 2.37 (1 H, dd, $J=14.4$, 4.4 Hz, H-4), 2.54 (1 H, br. d, $J=14.4$ Hz, H-4), 2.80 (1 H, m, H-9), 2.94 (1 H, dd, $J=13.5$, 4.4 Hz, H-10), 3.73 (2 H, m, H-1, 3), 5.53 (1 H, d, $J=15.4$ Hz, H-24a, overlapped with H-22), 5.84 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-7), 5.97 (1 H, dd, $J=15.0$, 10.3 Hz, H-23), 6.15 (1 H, dd, $J=15.4$, 10.3 Hz, H-24), 6.29 (1 H, d, $J=11.2$ Hz, H-6).

MS m/z (%): 472 (M^+ , 13), 454 (100), 436 (38), 418 (29), 400 (46).

UV λ_{max} (EtOH): 235, 243, 252, 261 nm.

115b ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.57 (3 H, s, H-18), 0.87 (6 H, t, $J=7.5$ Hz, H-26a, 27a), 1.05 (3 H, d, $J=6.6$ Hz, H-21), 2.48 (1 H, dd, $J=14.2$, 3.2 Hz, H-10), 2.63 (1 H, dd, $J=14.2$, 6.4 Hz,

H-10), 2.66 (1 H, dd, $J=14.0, 4.0$ Hz, H-4), 2.80 (1 H, m, H-9), 3.72, 2.78 (each 1 H, m, H-1, 3), 5.53 (1 H, d, $J=15.4$ Hz, H-24a, overlapped with H-22), 5.82 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-7), 5.98 (1 H, dd, $J=15.0, 10.3$ Hz, H-23), 6.15 (1 H, dd, $J=15.4, 10.3$ Hz, H-24), 6.33 (1 H, d, $J=11.1$ Hz, H-6).

5 MS m/z (%): 472 (M^+ , 2), 454 (100), 436 (18), 418 (10), 400 (12).

UV λ_{\max} (EtOH): 235, 243, 251, 261 nm.

(試験例) ウシ胸腺ビタミンD受容体 (VDR) への結合実験

上記の実施例で合成された本発明の化合物について、ウシ胸腺由来のビタミンD受容体 (VDR) に対する結合能を試験した。

結合試験はヤマサ醤油株式会社の操作マニュアルに従い、下記のように行なった。

1 $\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミンD₃ (標準物質として使用) および化合物YI-1a, YI-1b, YI-2a, YI-3a, YI-3b, YI-4a, YI-4b, YI-5a, YI-5b, 20-Epi-YI-1a, 20-Epi-YI-1b, 20-Epi-YI-2a, 20-Epi-YI-3a, 20-Epi-YI-4a, 20-Epi-YI-4b, 20-Epi-YI-5a, 20-Epi-YI-5b, 20-Epi-YI-6a, 20-Epi-YI-6b, 20-Epi-YI-7a, 20-Epi-YI-7b, 20-Epi-YI-8a, 20-Epi-YI-8bのそれぞれについて、各種濃度のエタノール溶液 (サンプル) を調製した。すなわち、後の工程で調製される、受容体溶液とサンプルと [³H] $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミンD₃溶液との混合物における各化合物の最終濃度が、100 nM、30 nM、10 nM、1 nM、300 pM、100 pM、30 pM、10 pM、3 pM、1 pMとなるような希釈系列を作製した。

凍結乾燥ウシ胸腺ビタミンD受容体 (Lot. No. 111931) をヤマサ醤油株式会社 (Choshi, Chiba, Japan) より購入し、使用直前に45 mLのリン酸緩衝液 (0.3 M KCl, 0.05 M K₂HPO₄-KH₂PO₄, pH 7.4) に溶解し、受容体溶液とした。

25 化合物YI-1a, YI-1b, YI-2a, YI-3a, YI-3b, YI-4a, YI-4b, YI-5a, YI-5b, 20-Epi-YI-1a, 20-Epi-YI-1b, 20-Epi-YI-2a, 20-Epi-YI-3a, 20-Epi-YI-4a, 20-Epi-YI-4b, 20-Epi-YI-5a, 20-Epi-YI-5b, 20-Epi-YI-6a, 20-Epi-YI-6b, 20-Epi-YI-7a, 20-Epi-YI-7b, 20-Epi-YI-8a, 20-Epi-YI-8bまたは $1\alpha, 25$ -ジヒドロキシビタミンD₃のサンプル 50 μ L と受容体溶液 500 μ L とをカルチャーチューブに入れ、2-

- 3回ボルテックスにかけ、室温にて1時間ブレインキュベーションした。各チューブに、50 μ Lに溶解した約10000 dpmの $[^3\text{H}]$ 1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃を加え、2-3回ボルテックスにかけた後、4 $^{\circ}\text{C}$ （冷蔵庫内）にて18時間インキュベーションした。各チューブに200 μ LのDCC（デキストラン被覆チャコール
- 5、ヤマサ醤油株式会社より購入）を加えた後、4 $^{\circ}\text{C}$ にて30分間放置し、4 $^{\circ}\text{C}$ 、3000 rpmで15分間遠心分離を行なうことにより、受容体に結合した $[^3\text{H}]$ 1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃と、遊離の $[^3\text{H}]$ 1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃とを分離した。各チューブより500 μ Lの上清を取りバイアル瓶に入れ、10 mLの液体シンチレーター ACS-II（Amersham, Buckinghamshire, U.K.）と混合し、放
- 10 射活性を測定した。

1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃のVDRへの結合性を1としたときの本発明のビタミンD誘導体のVDRへの相対結合活性を算出した。計算式は以下の通りである。

$$X = y / x$$

- 15 X：本発明の化合物のVDRへの相対的結合性
- y：1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃が、 $[^3\text{H}]$ 1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃とVDRとの結合を50%阻害する濃度
- x：本発明の化合物が、 $[^3\text{H}]$ 1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃とVDRとの結合を50%阻害する濃度

表 1

	化合物番号	相対結合活性
5	YI-1a	1/23
	YI-1b	1/290
	YI-2a	1/43
	YI-3a	1/3
	YI-3b	1/730
10	YI-4a	1/50
	YI-4b	1/2000
	YI-5a	1/26
	YI-5b	1/820
	20-Epi-YI-1a	1/2
15	20-Epi-YI-1b	1/5
	20-Epi-YI-2a	2
	20-Epi-YI-3a	1
	20-Epi-YI-4a	1/20
	20-Epi-YI-4b	1/1000
20	20-Epi-YI-5a	1/5
	20-Epi-YI-5b	1/10
	20-Epi-YI-6a	1
	20-Epi-YI-6b	5
	20-Epi-YI-7a	1
25	20-Epi-YI-7b	1/5
	20-Epi-YI-8a	1.6
	20-Epi-YI-8b	1/50

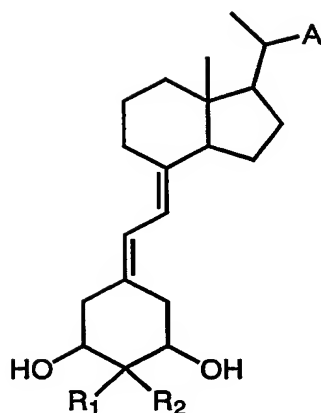
産業上の利用の可能性

本発明の一般式（I）および（I V）で表される化合物は新規化合物であり

、細胞の分化に異常を伴う疾患等に使用する医薬として有用である可能性がある。また、本発明の化合物は、活性型ビタミンD₃（即ち、1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃）の代謝の研究において有用な試薬となる可能性がある。

請求の範囲

1. 一般式 (I) :



式 (I)

5 (式中、

R 1 および R 2 は、同一または異なって、ハロゲン原子、または水酸基、または無置換の炭素数 1 - 10 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、または置換された炭素数 1 - 10 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、または無置換の炭素数 2 - 15 の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基、または置換された炭素数 2 - 15 の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基を表すか、あるいは、R 1 および R 2 が一緒になって、無置換の炭素数 3 - 6 のスピロ環状アルキル基、または置換された炭素数 3 - 6 のスピロ環状アルキル基、またはヘテロ原子として酸素原子を含む無置換の炭素数 3 - 6 のスピロヘテロ環、またはヘテロ原子として酸素原子を含む置換された炭素数 3 - 6 のスピロヘテロ環を形成し；

15 A は、水素、または無置換の炭素数 1 - 12 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、または置換された炭素数 1 - 12 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、または無置換の炭素数 1 - 12 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキルオキシ基、または置換された炭素数 1 - 12 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキルオキシ基、または無置換の炭素数 2 - 14 の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基、または置換された炭素数 2 - 14 の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基を表す) で表される化合物。

2. 一般式 (I) において、

- R 1 および R 2 は、同一または異なって、ハロゲン原子、または水酸基、または無置換の炭素数 1 - 8 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、またはハロゲン原子および無置換の炭素数 1 - 4 の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキルオキシ基およびアリール基およびアミノ基およびアジド基からなる群から選択される
- 5 少なくとも 1 個の置換基を有する炭素数 1 - 8 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、または無置換の炭素数 2 - 8 の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基、またはハロゲン原子および無置換の炭素数 1 - 4 の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキルオキシ基およびアリール基およびアミノ基およびアジド基からなる群から
- 10 選択される少なくとも 1 個の置換基を有する炭素数 2 - 8 の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基を表すか、あるいは、R 1 および R 2 が一緒になって、無置換のスピロシクロプロピル基、または少なくとも 1 個の炭素数 1 - 4 の直鎖もしくは分岐鎖状の無置換のヒドロキシアルキル基で置換されたスピロシクロプロピル基、または無置換のスピロオキシラン、または炭素数 1 - 4 の直鎖もしくは分岐鎖状の無置換のヒドロキシアルキル基で置換されたスピロオキシラン
- 15 を形成し；

- A は、水素、または少なくとも 1 個のヒドロキシ基で置換された炭素数 1 - 12 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、または少なくとも 1 個のヒドロキシ基で置換された炭素数 1 - 12 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキルオキシ基、または少なくとも 1 個のヒドロキシ基で置換された炭素数 2 - 14 の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基を表す)
- 20

である、請求項 1 記載の化合物。

3. 一般式 (I) において、

- R 1 および R 2 は、同一または異なって、ハロゲン原子、または水酸基、または無置換の炭素数 1 - 6 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、またはハロゲン原子および炭素数 1 - 3 の直鎖もしくは分岐鎖状の無置換のアルキルオキシ基およびフェニル基およびアミノ基およびアジド基からなる群から選択される
- 25 少なくとも 1 個の置換基を有する炭素数 1 - 6 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、または無置換の炭素数 2 - 4 の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基を表すか、あるいは、R 1 および R 2 が一緒になって、無置換のスピロシクロプロ

ピル基、または少なくとも1個の炭素数1-3の直鎖もしくは分岐鎖状の無置換のヒドロキシアルキル基で置換されたスピロシクロプロピル基、または無置換のスピロオキシランを形成し；

- 5 Aは、水素、または少なくとも1個のヒドロキシ基で置換された炭素数3-10の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、または少なくとも1個のヒドロキシ基で置換された炭素数3-8の直鎖もしくは分岐鎖状アルキルオキシ基、または少なくとも1個のヒドロキシ基で置換された炭素数4-12の直鎖もしくは分岐鎖状アルケニル基を表す)

である、請求項1記載の化合物。

- 10 4. 一般式(I)において、

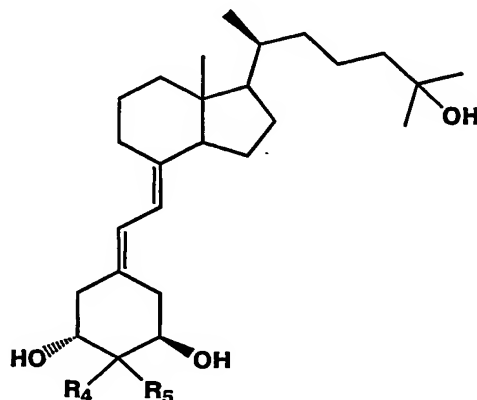
R1およびR2は、同一または異なって、水酸基、または無置換の炭素数1-6の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基、またはフッ素原子および無置換の炭素数1-3の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキルオキシ基からなる群から選択される少なくとも1個の置換基を有する炭素数1-6の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基を表すか、あるいは、R1およびR2が一緒になって無置換のスピロオキシランを形成し；

- 15

Aは、水素、または少なくとも1個のヒドロキシ基で置換された炭素数5-7の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基を表す)

である、請求項1記載の化合物。

- 20 5. 一般式(IV)：



式(IV)

(式中、

R 4 および R 5 は、一方が水素原子を表し、かつ他方が水酸基で置換された炭素数 1 - 4 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基または -OR 6 (ここで、R 6 は水酸基で置換された炭素数 1 - 4 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基を表す)

5) を表す、あるいは R 4 および R 5 が一緒になって =CR 7 (ここで、R 7 は水酸基で置換された炭素数 1 - 4 の直鎖もしくは分岐鎖状アルキル基を表す)

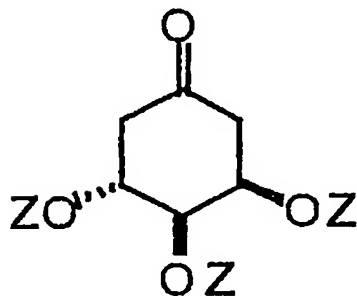
)
である化合物。

6. 請求項 1 乃至 5 のいずれか 1 項記載の化合物と、薬学的に許容可能な担
10 体または希釈剤を含む医薬組成物。

7. 細胞の分化に異常を伴う疾患を治療または予防する方法であって、そのような治療または予防を必要とする対象に、請求項 1 乃至 5 のいずれか 1 項記載の化合物の治療的有効量を投与することを含む方法。

8. 請求項 1 乃至 5 のいずれか 1 項記載の化合物の細胞の分化に異常を伴う
15 疾患治療用の医薬組成物製造への使用。

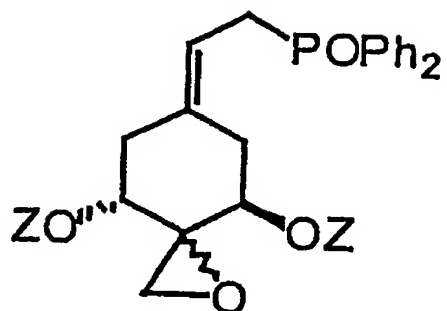
9. 請求項 1 乃至 4 のいずれか 1 項記載の化合物を製造する方法であって、
一般式 (I I) :



式 (I I)

(式中、Z は、同一または異なって、水素または保護基を表す)

20 で表される化合物から一般式 (I I I) :



式 (III)

(式中、Zは、同一または異なって、水素または保護基を表し、Phはフェニル基を表す)

の化合物を得る工程を含む方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/13053

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C401/00, A61K31/59, A61P35/00, 37/02, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C401/00, A61K31/59, A61P35/00, 37/02, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/74766 A1 (Wisconsin Alumni Research Foundation), 11 October, 2001 (11.10.01), & US 6392071 B1 & EP 1268416 A1 & JP 2003-529581 A	1-6, 8-9
X	WO 01/92221 A1 (Wisconsin Alumni Research Foundation), 06 December, 2001 (06.12.01), & US 2003/13691 A1 & EP 1301189 A2	1-6, 8-9
X	WO 01/74765 A1 (Wisconsin Alumni Research Foundation), 11 October, 2001 (11.10.01), & US 6316642 B1 & EP 1268415 A1	1-6, 8-9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
13 January, 2004 (13.01.04)Date of mailing of the international search report
03 February, 2004 (03.02.04)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/13053

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/7405 A2 (Wisconsin Alumni Research Foundation), 01 February, 2001 (01.02.01), & US 6603031 B1 & EP 1210327 A2 & JP 2003-505447 A	1-6, 8-9
X	EP 619306 A1 (Wisconsin Alumni Research Foundation), 12 October, 1994 (12.10.94), & US 5536713 A & JP 6-321894 A	1-6, 8-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/13053

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 7

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

It pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C401/00, A61K31/59, A61P35/00, 37/02, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C401/00, A61K31/59, A61P35/00, 37/02, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 01/74766 A1(Wisconsin Alumni Research Foundation)2001.10.11 & US 6392071 B1 & EP 1268416 A1 & JP 2003-529581 A	1-6, 8-9
X	WO 01/92221 A1(Wisconsin Alumni Research Foundation)2001.12.06 & US 2003/13691 A1 & EP 1301189 A2	1-6, 8-9
X	WO 01/74765 A1(Wisconsin Alumni Research Foundation)2001.10.11 & US 6316642 B1 & EP 1268415 A1	1-6, 8-9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13.01.2004

国際調査報告の発送日

03.2.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

前田 憲彦

4H

8318

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

[illegible]

